

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE LA UNIÓN  
ESOFAGOGÁSTRICA: CARACTERIZACIÓN DE UNA  
ENTIDAD RECIENTEMENTE DESCRITA MEDIANTE  
MANOMETRÍA ESOFÁGICA DE ALTA RESOLUCIÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**MARÍA TERESA PÉREZ FERNÁNDEZ**

**Madrid, 2014**

En el lomo: horizontalmente:

# **TESIS DOCTORAL**

**MARÍA TERESA PÉREZ FERNÁNDEZ**

**2014**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE LA UNIÓN  
ESOFAGOGÁSTRICA: CARACTERIZACIÓN DE UNA  
ENTIDAD RECIENTEMENTE DESCRITA MEDIANTE  
MANOMETRÍA ESOFÁGICA DE ALTA RESOLUCIÓN**

**DOCTORANDO**

**D<sup>a</sup> María Teresa Pérez Fernández, para optar al grado de Doctor  
en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid**

**DIRECTORES**

**Prof. Dr. D. Cecilio Santander Vaquero y Prof. Dr. D. Ricardo Moreno Otero**

**Madrid, 2014**

*A mi familia, el motor de mi vida*



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores, el Prof. Dr. D. Ricardo Moreno Otero, por su confianza y estímulo en la elaboración de esta Tesis, y el Prof. Dr. D. Cecilio Santander Vaquero, por su constante ejemplo de excelencia a nivel personal y profesional.

A todos los integrantes del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital de la Princesa, por enseñarme tantas cosas cada día en un ambiente amable y acogedor y por su colaboración desinteresada a este estudio, especialmente a los participantes en el grupo control y las enfermeras de la Unidad de Motilidad y a la Unidad de Apoyo Metodológico por guiarme en el difícil mundo del análisis de los datos.

A mis padres, por su cariño y su ejemplo de trabajo incansable y dedicación continua a sus hijos. A mis hermanos, por poder contar siempre con ellos incondicionalmente. A mis sobrinos, por la alegría que nos dan en todo momento. A toda mi familia y a todas las personas que me han ayudado a llegar aquí a lo largo de mi vida personal y profesional.

Y de forma muy especial a Alfonso, mi marido, por su cariño y apoyo durante todos estos años, por estar siempre ahí, y por sus consejos, su tiempo y su inestimable ayuda en la realización de esta Tesis, y a nuestro hijo Arturo por todo el ánimo y las alegrías que nos ha dado durante estos meses y las que esperamos que nos siga dando.

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>1. FUNDAMENTOS DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA .....</b>	<b>6</b>
1.1. Indicaciones y contraindicaciones de la ME.....	7
1.2. Materiales y equipamiento para LA ME.....	9
<b>2. MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>3. IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL.....</b>	<b>18</b>
3.1. Principios básicos de la IIM.....	18
3.2. Aplicaciones clínicas de la IIM.....	22
<b>4. CLASIFICACIÓN DE CHICAGO DE LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS.....</b>	<b>24</b>
4.1. Elementos de análisis en topografía de presión esofágica.....	25
4.2. Clasificación de las degluciones .....	29
4.2.1. Integridad de la contracción. ....	29
4.2.2. Patrón de contracción. ....	31
4.2.3. Patrón de presión intrabolo. ....	33
4.3. Trastornos motores.....	35
4.3.1. Acalasia. ....	36
4.3.2. Obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica.....	38
4.3.3. Espasmo esofágico distal .....	38
4.3.4. Esófago hipercontráctil .....	39
4.3.5. Aperistalsis.....	40
4.3.6. Alteraciones peristálticas.....	41
4.4. Tipos de obstrucción al flujo de la UEG.....	42
<b>5. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DE LA UEG .....</b>	<b>44</b>
5.1. Elementos anatómicos de la UEG.....	45
5.1.1. El ligamento frenoesofágico.....	46
5.1.2. El diafragma crural o mecanismo esfinteriano extrínseco.....	46
5.1.3. El EEI o mecanismo esfinteriano intrínseco .....	47
5.2. Vascularización de la UEG .....	50
5.3. Histología esofágica.....	51
5.3.1. Mucosa esofágica .....	51
5.3.2. Submucosa .....	52
5.2.3. Muscular.....	53
5.4. Inervación .....	55
5.4.1. Inervación del esófago .....	55
5.4.2. Inervación de la UEG.....	57
5.5. Control neuronal de la contractilidad de la UEG .....	59
5.5.1. Control de la motilidad digestiva .....	59
5.5.2. Control neuronal del EEI.....	60
5.5.3. Actividad motora funcional del EEI. Presión de reposo y relajación.....	62
5.5.4. Control neuronal del diafragma.....	66
5.5.5. Importancia fisiológica de los dos mecanismos esfinterianos de la UEG .....	67
<b>6. LA VALORACIÓN MANOMÉTRICA DE LA UEG.....</b>	<b>68</b>
<b>7. ASPECTOS DESCONOCIDOS DE LA OFUEG.....</b>	<b>70</b>
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>76</b>
<b>1. PACIENTES.....</b>	<b>77</b>
<b>2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....</b>	<b>78</b>

<b>3. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>79</b>
<b>4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....</b>	<b>79</b>
<b>5. VARIABLES .....</b>	<b>80</b>
5.1. Definición de las variables .....	81
<b>6. EQUIPO UTILIZADO PARA LA MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN COMBINADA CON IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL ...</b>	<b>84</b>
<b>7. PROTOCOLO UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA MAR-IIM.....</b>	<b>87</b>
7.1. Preparación del equipo.....	87
7.2. Preparación del paciente .....	88
7.3. Introducción de la sonda y realización de la exploración .....	89
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....</b>	<b>92</b>
<b>9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....</b>	<b>93</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>94</b>
<b>1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....</b>	<b>95</b>
<b>2. GRUPO DE PACIENTES.....</b>	<b>96</b>
2.1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con OFUEG .....	96
2.2 Evolución clínica de los pacientes con OFUEG .....	98
2.3 Características manométricas-impedanciométricas de los pacientes con OFUEG .....	98
2.4 Características pH-métricas de los pacientes con OFUEG .....	103
<b>3. GRUPO DE CONTROLES .....</b>	<b>104</b>
<b>4. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS MANOMÉTRICOS- IMPEDANCIOMÉTRICOS ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.....</b>	<b>105</b>
<b>5. ETIOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN EN EL GRUPO DE PACIENTES.....</b>	<b>110</b>
<b>6. OPCIONES TERAPÉUTICAS ELEGIDAS POR LOS PACIENTES SOBRE LA OFUEG Y RESPUESTA .....</b>	<b>111</b>
<b>7. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE OBSTRUCCIÓN (ESTRUCTURAL/FUNCIONAL) Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANOMÉTRICAS, IMPEDANCIOMÉTRICAS, PH-MÉTRICAS Y LA OPCIÓN TERAPÉUTICA ELEGIDA .....</b>	<b>112</b>
<b>8. RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y LOS PARÁMETROS MANOMÉTRICOS-IMPEDANCIOMÉTRICOS Y PH-MÉTRICOS.....</b>	<b>117</b>
<b>9. OTRAS RELACIONES ENTRE VARIABLES .....</b>	<b>121</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>136</b>
<b>VII. RESUMEN.....</b>	<b>139</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>143</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>167</b>
ANEXO 1.....	168
ANEXO 2:.....	170
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>172</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>174</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>175</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

La reciente e imparable aplicación de la Manometría de Alta Resolución (MAR) y de la Impedanciometría Intraluminal Multicanal (IIM) a la evaluación clínica de la motilidad esofágica en sustitución de la Manometría Convencional (MC) nos permite un diagnóstico más preciso del tipo y gravedad de los trastornos motores y nos proporciona importante información adicional para la práctica clínica (permitiendo una mejor detección y una más detallada caracterización de las alteraciones motoras del esófago) <sup>(1)</sup>.

Coincidiendo con la amplia utilización de esta tecnología en la práctica clínica se han elaborado clasificaciones de los trastornos motores esofágicos para facilitar la interpretación de los hallazgos manométricos, como es la Clasificación de Chicago <sup>(2)</sup>.

Esta nueva clasificación surgió cuando la usada previamente para la MC (de Spechler y Castell) <sup>(3)</sup> no era suficiente para analizar los complejos datos adquiridos con la MAR. Además se desarrollaron criterios específicos para la interpretación de dichos datos <sup>(4)</sup>. Las diferencias fundamentales entre la clasificación propuesta por el grupo de Chicago para la MAR y las clasificaciones previas se basan en la subclasificación de la acalasia (en tres subtipos) y en la inclusión de una nueva entidad no definida previamente con la MC: La Obstrucción al Flujo de la Unión Esófagogástrica (OFUEG), que se caracteriza por la falta de relajación de la Unión Esófagogástrica (UEG) con peristaltismo conservado del cuerpo esofágico <sup>(2, 5)</sup>.

En esta entidad recientemente definida es en la que se centra este trabajo de investigación.

En primer lugar se expondrán los fundamentos de la MAR y de la IIM, y se desarrollará la Clasificación de Chicago de los trastornos motores esofágicos en función de los parámetros manométricos analizados con la MAR. A continuación se realizará una revisión de la anatomofisiología de la UEG y del control neuronal de la contractilidad y relajación de la misma. Y finalmente se realizará una revisión del estudio manométrico de la UEG y del conocimiento actual respecto a la OFUEG.

## **1. FUNDAMENTOS DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA**

La manometría esofágica (ME) es un test diagnóstico que permite la evaluación completa de la función del cuerpo esofágico y de ambos esfínteres esofágicos: el esfínter esofágico superior (EES) y el esfínter esofágico inferior (EEI), pues proporciona una valoración cuantitativa y cualitativa de las presiones esofágicas y de la coordinación de la motilidad<sup>(6)</sup>.

La ME permite detectar y cuantificar las alteraciones motoras del esófago basándose en el registro simultáneo y a distintos niveles de las variaciones de presión que se producen en la luz esofágica<sup>(7, 8)</sup>. Sólo la manometría puede dar información sobre la “fuerza” (amplitud y duración) de las contracciones.

Por lo que, entre las diferentes técnicas que permiten valorar la actividad motora del esófago (radiología, escintigrafía, impedancia intraluminal), la ME sigue siendo la técnica de elección para la valoración de los trastornos motores. Sin embargo esta técnica sólo debería realizarse si no se ha llegado a un diagnóstico mediante una cuidadosa historia clínica y una exploración endoscópica y/o radiológica<sup>(9)</sup>.

Pero también es importante tener presente que la ME sólo aporta información sobre la actividad contráctil del esófago y, por tanto, cuando sea preciso conocer cómo se desplaza el material que se encuentra en la luz esofágica se tendrán que realizar estudios videorradiográficos isotópicos o mediante IIM que aporten información complementaria. En este sentido, los estudios simultáneos de estas técnicas con la ME pueden ser de gran ayuda en determinados procesos <sup>(10)</sup>.

### **1.1. Indicaciones y contraindicaciones de la ME**

Los estudios manométricos se emplean principalmente en el estudio diagnóstico de pacientes con síntomas esofágicos como pueden ser la disfagia y el dolor torácico no cardíaco (previa realización de una gastroscopia que excluya organicidad), aunque también están indicados en la valoración prequirúrgica de pacientes que van a ser sometidos a cirugía antirreflujo para determinar si un paciente presenta una adecuada peristalsis y para descartar trastornos motores primarios que contraindiquen dicha intervención. La utilidad de esta técnica se ha ido perfilando en los diferentes campos de la patología esofágica, por diferentes laboratorios y en trabajos de consenso <sup>(6, 10)</sup>. En las Tablas 1 y 2 podemos ver las indicaciones clínicas y contraindicaciones de la manometría esofágica <sup>(6, 10, 11)</sup>.

**Tabla 1: Indicaciones de la manometría esofágica**

**Evaluación de pacientes con disfagia tras descartar causa obstructiva (estenosis) mediante estudios baritados, endoscópicos, o ambos:**

- Anomalías de la faringe y del EES
- Trastornos motores esofágicos primarios (p. ej. acalasia)
- Trastornos motores esofágicos secundarios (p. ej. esclerodermia)

Evaluación de pacientes con posible enfermedad por reflujo gastroesofágico:

- Ayuda en la colocación de la sonda de pHmetría esofágica, cuyo sensor distal debe localizarse 5 cm por encima del borde superior del EEI.
- Evaluación de la presión del EEI ( p. ej. pobre respuesta al tratamiento)
- Evaluación de los defectos de la peristalsis (particularmente antes de la funduplicatura)

**No está indicada para hacer o confirmar el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico**

Evaluación de pacientes con dolor torácico no cardíaco:

- Trastornos primarios de la motilidad esofágica
- Respuesta dolorosa a los test de provocación

**La manometría no debe utilizarse rutinariamente como prueba inicial para el estudio de pacientes con dolor torácico.**

Exclusión de enfermedad generalizada del tracto gastrointestinal:

- Esclerodermia
- Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática

Exclusión de causa esofágica en sospecha de anorexia nerviosa

Evaluación funcional del esófago tras tratamiento:

- Farmacológico
- Dilatación neumática
- Postcirugía (antirreflujo, miotomía de la acalasia, miotomía del músculo cricofaríngeo)



**Tabla 2: Contraindicaciones de la manometría esofágica**

<b>Trastornos cardíacos y/o respiratorios graves</b>
Grave deterioro del nivel de conciencia
Falta de cooperación del paciente

## **1.2. Materiales y equipamiento para LA ME**

Los materiales y equipamiento necesario para realizar los estudios de motilidad esofágica podemos dividirlos en equipamiento primario y materiales secundarios.

En cuanto al equipamiento primario, existen dos tipos de sistemas para la realización de la ME: Sistemas de perfusión hidroneumocapilar y Sistemas de estado sólido. Ambos sistemas precisan de tres componentes esenciales:

- sondas o catéteres de motilidad esofágica,
- transductores que transforman los cambios de presión en señales eléctricas,
- y dispositivos de registro, representación y análisis de los datos (polígrafo o sistema informático).

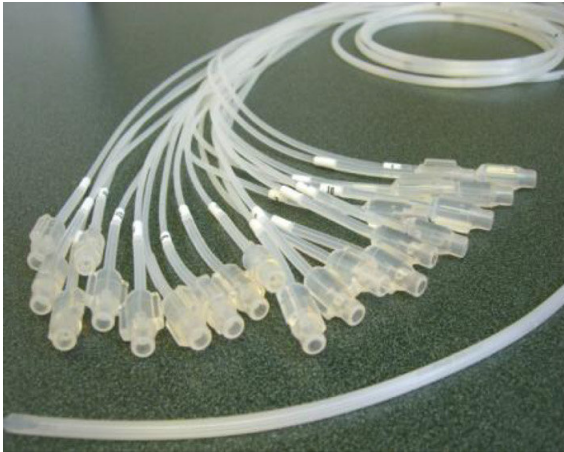
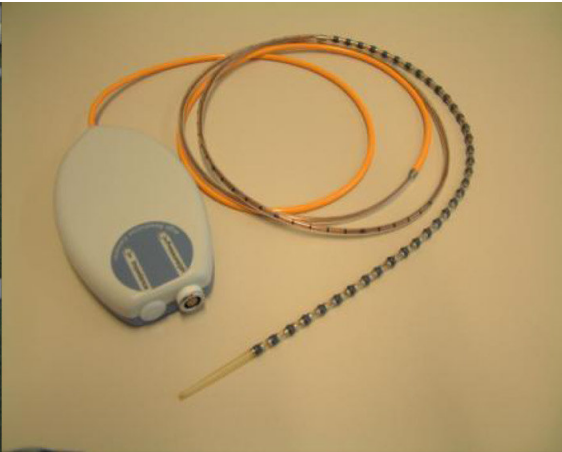
Los primeros necesitan además un sistema de perfusión continua (bomba de infusión) formado por un depósito de agua que se mantiene constantemente a alta presión y se conecta a los transductores a través de tubos capilares que ofrecen una alta resistencia. El conjunto así formado ofrece un bajo flujo constante con mínima distensibilidad, lo que facilita la detección de cualquier cambio de presión en la luz del esófago por la diferencia en la resistencia al flujo <sup>(10)</sup>.

Además del equipamiento primario, para la realización de una ME se necesita de un equipamiento secundario o material fungible que incluye: lidocaína viscosa, lubricante, gasas, tiras adhesivas, bateas, jeringas, vaso de

agua, bastoncillos de algodón, pajita para beber, recipiente con agua a temperatura ambiente, suero salino, carrito con ruedas, equipo de desinfección de los catéteres y mobiliario preciso <sup>(6)</sup>.

Las principales ventajas de los sistemas de perfusión hidroneumocapilar son: su precio, pues las sondas de perfusión son más baratas que las de microtransductores, su versatilidad, ya que en un mismo equipo se pueden utilizar sondas con diferentes diseños para estudios específicos y la estabilidad a los cambios de temperatura. Además las sondas de los sistemas de perfusión hidroneumocapilar tienen un menor diámetro y son más flexibles que las de los sistemas de estado sólido (Figura 1), por lo que suelen ser mejor toleradas por los pacientes.

Entre sus inconvenientes destacan que existe una relación lineal entre el diámetro exterior del catéter y la medida de la presión intraesofágica, que la fidelidad del registro está determinada por la distensibilidad del sistema, y que el flujo de perfusión determina el rango de medida de la frecuencia de respuesta del sistema. Esta inconstancia del equipo requiere de personal cualificado para el manejo y de un buen mantenimiento del equipo, y es imprescindible que cada laboratorio disponga de sus valores control. Otro inconveniente es su utilidad limitada para el estudio del EES y la faringe. Wang et al., en un estudio reciente en el que comparan ambos sistemas de ME concluyen que los parámetros manométricos recogidos con ambos sistemas son similares, y que los sistemas de perfusión hidroneumocapilar son más cómodos para el paciente pero más laboriosos para el personal sanitario <sup>(12)</sup>.

**A****B**

**Figura 1: Sondas de Manometría de un sistema de perfusión hidroneumocapilar (A) y de un sistema de estado sólido (B)**

Los sistemas de microtransductores internos o de estado sólido registran directamente la presión desde la sonda de exploración en la luz esofágica. Las sondas de exploración más utilizadas están constituidas por treinta o más sensores, separados menos de 1cm, que están incluidos en la propia sonda siliconada. Este tipo de sonda sustituye a la sonda de exploración, bomba de infusión y transductores externos del sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad.

Las principales ventajas de estos equipos en estado sólido son: menos fuentes de errores, medidas más fiables y su particular indicación para el registro de la actividad motora de la faringe y del EES. Los microtransductores permiten la realización de estudios en condiciones más fisiológicas, pueden realizar registros con el paciente en bipedestación, y se utiliza en manometría ambulatoria para completar estudio de pacientes con trastornos intermitentes (dolor torácico atípico de probable origen esofágico). El número de anomalías motoras detectadas con estos estudios es superior al observado mediante manometría estacionaria.

Los inconvenientes de este equipo son su elevado coste, la sensibilidad de los microtransductores a los cambios de temperatura (por lo que puede requerirse una compensación de la temperatura para normalizar las presiones), la distancia fija entre los transductores, su fragilidad (tienen una vida útil más corta que las sondas de perfusión), dificultades para la reparación y la necesidad de una cuidadosa limpieza (material no desechable). Algunos sistemas de estado sólido disponen de fundas que disminuyen la complejidad de la desinfección.

En definitiva, las principales diferencias entre los sistemas de perfusión hidroneumocapilar y los de estado sólido radica en el uso de transductores externos en el primer caso y externos en el segundo. Estas variaciones en los sistemas de registro originan variaciones en las características mecánicas y eléctricas y en las técnicas de configuración y funcionamiento del equipo. Estos aspectos pueden ser importantes en lo relativo a los costes y en el uso día a día, pero tienen poca relevancia clínica <sup>(13)</sup>. En la Tabla 3 podemos ver las principales diferencias entre ambos <sup>(13)</sup>:

**Tabla 3: Características diferenciales entre ambos sistemas manométricos**

	<b>Estado sólido</b>	<b>Perfusión hidroneumocapilar</b>
<b>Preparación</b>	Fácil	Precisa más tiempo
<b>Localización de los transductores</b>	Dentro de la sonda de manometría	Externos
<b>Posibilidad de autoclave</b>	No	Sí
<b>Tasa de aumento de la presión</b>	Muy alta	Media

## 2. MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

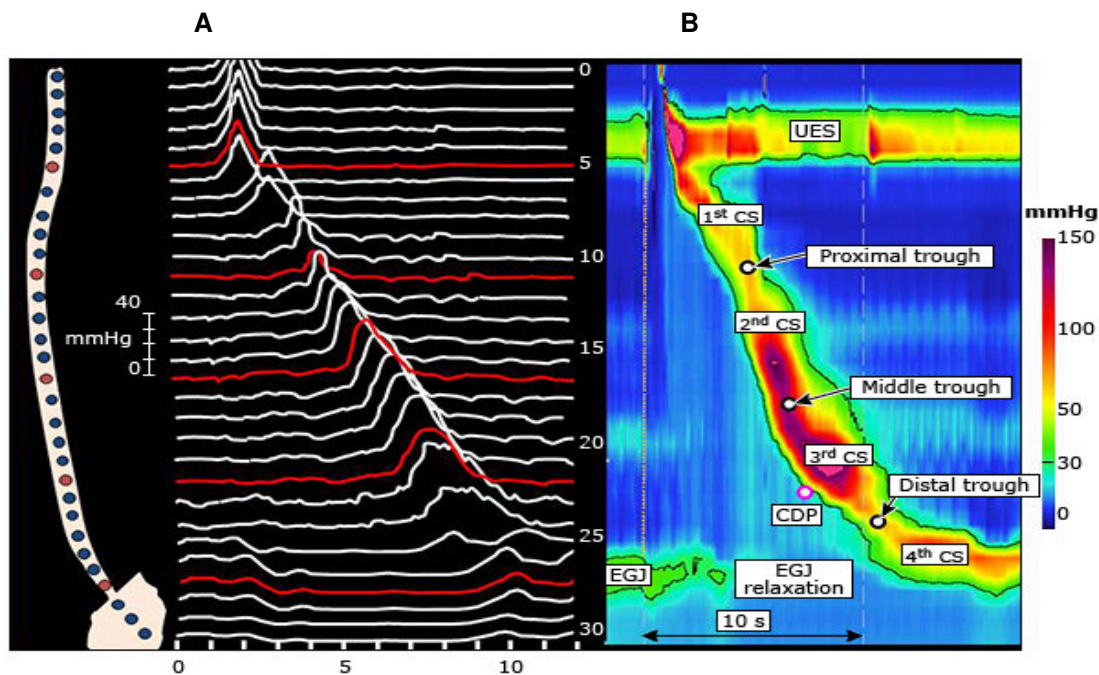
La MAR y la Impedanciometría Intraluminal Multicanal (IIM) esofágicas son consideradas actualmente las mejores técnicas para evaluar los cambios de presión producidos durante la deglución dentro de la luz esofágica y el efecto de éstos sobre el tránsito del bolo alimentario <sup>(5, 14-22)</sup>.

La diferencia fundamental entre la MC y la MAR radica en el número de sensores de presión utilizados y la distancia que existe entre ellos.

- La MC utiliza de 3 a 8 sensores de presión separados de 3 a 5 cm.
- La MAR incorpora múltiples (de 22 a 36) sensores de presión muy próximos unos de otros (a intervalos de 1 ó 2 cm) obteniendo una información más completa y junto con la Topografía de Presión Esofágica (TPE) permite una mejor interpretación de los datos.

Es decir, la MAR se basa en el uso de múltiples puntos de registro de la presión esofágica que están muy próximos unos de otros (con una separación de 1 ó 2 cm entre ellos) y para la representación de los datos obtenidos se pueden utilizar trazos lineales o bien utilizar una técnica denominada Topografía de Presión Esofágica. La TPE interpola valores de presión entre los sensores para crear un continuo de presión y, para representar gráficamente los múltiples datos obtenidos, asigna diferentes colores a los diferentes valores de presión (según una escala de colores en la que los colores cálidos se asocian con presiones altas y los colores fríos denotan bajas presiones) y lo representa mediante un mapa espacio-temporal de la actividad motora del

cuerpo esofágico y de sus dos esfínteres al mismo tiempo (Figura 2), lo que permite al clínico una interpretación más fácil e intuitiva de estas exploraciones, además de ahorrar al paciente las molestias y el tiempo que implican las técnicas de retirada de la MC <sup>(23, 24)</sup>, pues estos nuevos catéteres evitan tener que reposicionar la sonda durante el registro, permitiendo reducir el tiempo del procedimiento. El registro simultáneo de los dos esfínteres y el cuerpo del esófago en cada deglución líquida se consigue a partir de una única posición fija del catéter. La determinación simultánea de las presiones permite hacer un análisis secuencial del movimiento y coordinación esofágicos.



**Figura 2: Representación de una deglución líquida detectada con MAR, mediante trazos lineales (A) y mediante TPE (B)**

Por lo tanto, la MAR no es en sí misma una nueva técnica de estudio de la motilidad esofágica, sino que representa una modificación de una técnica ya existente, y aplicando las nuevas tecnologías permite superar las limitaciones de la manometría convencional <sup>(17, 25-29)</sup>.

Además, la MAR supone un avance con respecto a la MC ya que no se limita a la medición de presiones sino que evalúa la función esofágica al permitir establecer un vínculo objetivo entre la medición de las presiones y el movimiento del bolo esofágico. La MAR también mejora la detección de la dismotilidad focal <sup>(5)</sup>.

La manometría de alta resolución es una técnica que ha sido definida como de mínima invasión, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration, USA), Unión Europea y Therapeutic Goods Administration (Australia) para la aplicación clínica y de investigación en diversas áreas del tubo digestivo.

En la Tabla 4 vemos los beneficios de la MAR frente a la MC. La menor duración del procedimiento (10 minutos) redundará en una mejor tolerancia para el enfermo. Además el aprendizaje es más fácil y rápido de desarrollar, siendo la mayor ventaja de la MAR la obtención de estudios estandarizados que reducen la variabilidad interobservador y, gracias a los gráficos de presión, una imagen continua de las contracciones esofágicas desde el EES hasta la UEG. Permite medidas objetivas tanto de la peristalsis esofágica como de la función esfinteriana y posibilita identificar con facilidad y precisión la contribución del EEI y del anillo diafragmático en la función motora de la UEG, así como de una mejor caracterización de la hernia hiatal. Utilizando los contornos isobáricos se distingue de manera sencilla entre la presurización intraesofágica y la contracción rápidamente propagada o espasmo.

**Tabla 4: Beneficios de la MAR frente a la manometría convencional**

Manometría convencional	Manometría de alta resolución
El catéter se necesita retirar en el EEI	El catéter se mantiene en una sola posición
Baja precisión diagnóstica	Elevada precisión diagnóstica
Ondas solamente	Representación temporoespacial
Medida compleja del EEI, algunos utilizan el manguito sleeve, otros retiradas estacionarias	No es necesario realizar retiradas, e incluso se puede crear un manguito electrónico para el estudio del EEI.
Difícil de identificar hernias de hiato	Las hernias de hiato son visibles inmediatamente.
Catéteres más rígidos e incómodos	Suave y cómodo.
Duración más prolongada por múltiples maniobras	Procedimiento más rápido porque no necesita cambios de posición.
Grandes espacios entre los canales de presión (5 cm), pueden no registrar alteraciones.	Permite explorar el esófago completo.

Por todo ello, en la actualidad la MAR es la técnica diagnóstica de elección en el estudio de la actividad motora esofágica. Mide los cambios en la presión intraluminal y la coordinación de la actividad en los músculos del esófago.



La utilidad clínica de la MAR incluye<sup>(30)</sup>:

1. Definir la función motora esofágica.
2. Definir la función motora patológica.
3. Planificar el tratamiento basado en las alteraciones motoras

La MAR también evalúa mejor la acción dinámica del EES y la anatomía funcional de la UEG, y permite analizar la segmentariedad de las contracciones peristálticas<sup>(23, 31, 32)</sup>. En este sentido, el análisis topográfico mediante MAR del esófago ha demostrado que la progresión del bolo a través del cuerpo esofágico no es uniforme, sino que una onda peristáltica normal se caracteriza por una secuencia de eventos contráctiles que ocurren en cuatro segmentos de presión (Figura 2)<sup>(5, 17)</sup>:

- El primer segmento (S1) representa el componente del músculo estriado del esófago proximal y se extiende desde el EES hasta la primera caída de presión esofágica en la región del cayado aórtico. Esta zona de baja presión representa la zona de transición.
- La siguiente zona es la correspondiente a los dos tercios inferiores del esófago, en la que predomina el músculo liso y que, a su vez puede dividirse en dos segmentos neuromusculares (S2 y S3) que se solapan.
- El cuarto segmento contráctil (S4) corresponde al EEI.

### **3. IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL**

La impedanciometría intraluminal multicanal (IIM) es una técnica relativamente nueva que permite la detección del movimiento retrógrado y anterógrado del bolo a lo largo del esófago (33).

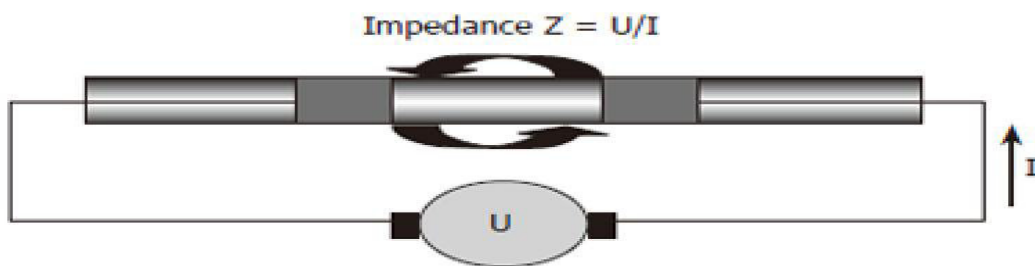
#### **3.1. Principios básicos de la IIM**

En 1991, Silny <sup>(34)</sup> describió la técnica para valorar el movimiento intraluminal del bolo midiendo la impedancia sin la necesidad de utilizar radiaciones ionizantes. La técnica se basa en las variaciones de impedancia eléctrica que se producen al paso del contenido alimentario entre los distintos electrodos ensamblados en la sonda de impedanciometría que se coloca dentro de la luz esofágica <sup>(35)</sup>.

La impedancia se define como la propiedad física consistente en la resistencia de un determinado medio al paso de la corriente eléctrica alterna a su través, pudiendo considerarse como lo opuesto a la conductividad eléctrica. Su valor, cuya unidad de medida es el Ohmio ( $\Omega$ ), depende de las características físicoquímicas de la materia (líquido, sólido, gaseoso, ionización) y de la superficie de contacto entre los electrodos y estas sustancias <sup>(36)</sup>.

El componente básico de este método es el circuito de impedancia, compuesto por un generador de corriente alterna que aplica una diferencia de potencial eléctrico entre dos anillos metálicos separados por un aislante. Como

la corriente no puede pasar a través del aislante, el circuito sólo se puede cerrar a través de cargas eléctricas presentes en las estructuras que rodean al catéter donde están ensamblados los anillos metálicos, y por tanto las variaciones de impedancia van a depender del contenido intraluminal esofágico, de tal manera que, cuando se trata de aire apenas hay flujo de corriente entre los dos anillos y, por tanto, la impedancia medida entre los electrodos es muy alta. Cualquier otro material presente en el esófago (comida, saliva, material refluído del estómago, ...) producirá cambios característicos en la impedancia de dicho segmento esofágico debido a la diferente conductividad eléctrica (directamente relacionada con la diferente concentración iónica de dichos materiales) (a mayor concentración iónica mayor conductividad y menor impedancia) y la sección transversal (a menor sección transversal, mayor es la impedancia) (Figura 3) <sup>(37, 38)</sup>.



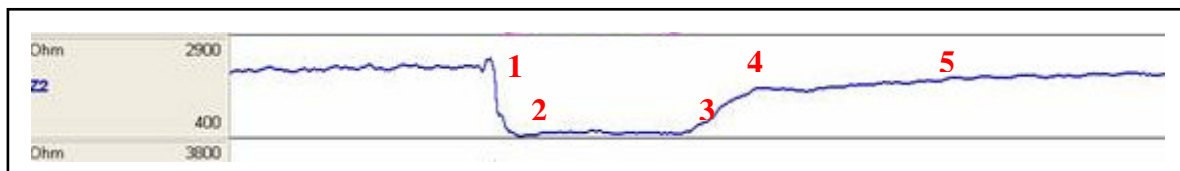
**Figura 3: Principios de la Impedanciometría Intraluminal:** La impedancia eléctrica (Z) de un campo eléctrico entre dos electrodos es el cociente entre el voltaje aplicado (U) y la corriente resultante (I). (Fuente: Nguyen, World J Gastroenterol.2006 October 21; 12(39): 6266-6273)

La impedancia está inversamente relacionada con el diámetro del bolo y con la conductividad eléctrica del contenido luminal. Así, el aire tiene una mala conductividad eléctrica y por lo tanto una alta impedancia, mientras que el líquido, por el contrario, conduce bien la electricidad y posee una baja impedancia. La mucosa esofágica tiene un valor de impedancia intermedio, y

por ello sirve como línea basal durante la monitorización. Es importante tener en cuenta que la impedancia es también sensible a los movimientos del catéter y las contracciones esofágicas segmentarias.

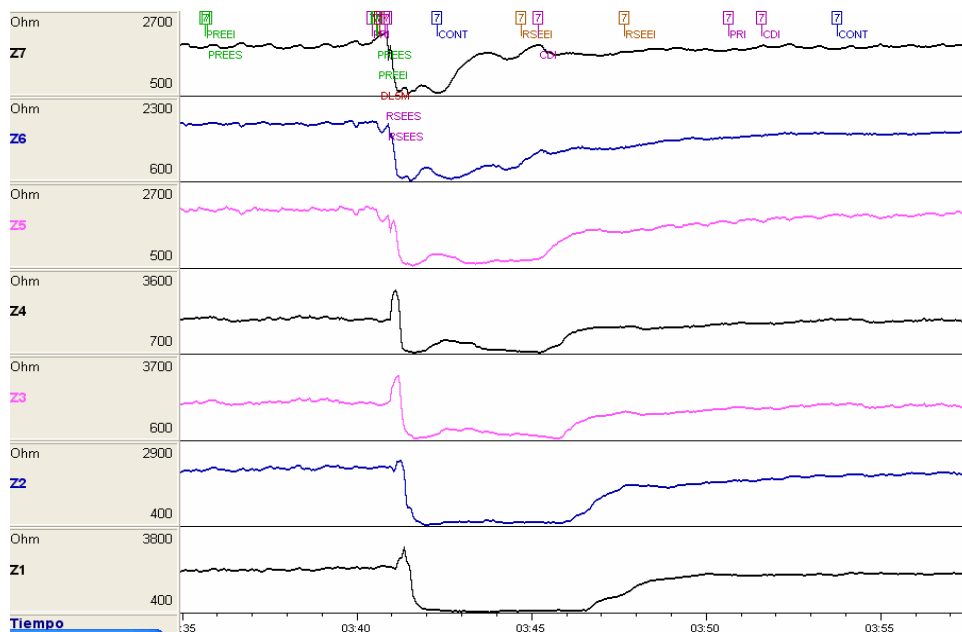
En un registro de impedancia eléctrica <sup>(35, 37, 39, 40)</sup>: en ausencia de bolo alimentario en el esófago, la impedancia está determinada por la conductividad eléctrica de la pared esofágica, mientras que durante el paso del bolo por uno de los canales o espacio comprendido entre dos anillos consecutivos ensamblados en la sonda, podremos identificar las siguientes variaciones en la línea basal (Figura 4):

1. Entrada de aire deglutido previo al bolo y elevación de la impedancia,
2. Llegada del bolo al canal con la consiguiente caída de la impedancia (mientras el bolo permanece en dicho segmento esofágico, la impedancia permanece baja por la alta conductividad eléctrica del bolo en relación a su contenido iónico)
3. Salida del bolo y elevación de la impedancia en más del 50%,
4. Discreto aumento de la impedancia por encima de la línea de base correspondiente a la disminución de la sección transversal luminal durante la contracción esofágica segmentaria que aclara el contenido intraluminal empujando el bolo a través de dicho segmento esofágico y
5. Retorno a la línea basal.



**Figura 4: registro normal de impedanciometría esofágica multicanal durante una deglución peristáltica normal con tránsito completo del bolo alimentario**

Las variaciones descritas anteriormente se refieren al paso del bolo a través de un solo canal de medición de impedancia, pero mediante el empleo de múltiples canales a lo largo de todo el esófago (de ahí el término “multicanal”), podemos conocer la dirección del movimiento del bolo en el esófago. La progresión anterógrada del bolo a través del esófago después de una deglución, producirá dichos cambios en los valores de impedancia detectados desde los canales proximales a los canales distales (Figura 5). El movimiento retrógrado del bolo (es decir, episodios de reflujo) producirá cambios de impedancia que serán detectados primero en los canales más distales y posteriormente en los canales proximales, reflejando así el movimiento desde el estómago hacia el esófago <sup>(37)</sup>.



**Figura 5: Registro normal de impedanciometría esofágica multicanal durante una deglución líquida, observando el descenso anterógrado de los valores de impedancia y la posterior recuperación de los niveles basales también de manera anterógrada**

De este modo podremos conocer el paso y dirección del contenido por la luz esofágica, siendo sencillo diferenciar las degluciones alimentarias de los

episodios de reflujo, así como el aclaramiento, velocidad y naturaleza del mismo (sólido, gas o líquido).

Incorporando los electrodos de impedancia en una sonda de manometría esofágica o en un catéter de pHmetría, la IIM complementa dichas técnicas, puesto que, combinada con la MAR (MAR-IIM), proporciona información simultánea respecto a los cambios en la presión intraluminal y el tránsito del bolo durante las degluciones, mientras que combinada con la pHmetría esofágica (pH-IIM) permite detectar episodios de reflujo gastroesofágico independientemente de su acidez (detectando tanto episodios de reflujo ácido como no ácido, o “débilmente ácidos”).

### **3.2. Aplicaciones clínicas de la IIM**

1) **Si la combinamos con manometría esofágica** se denominará impedanciometría intraluminal multicanal esofágica estacionaria, aportando información sobre la contracción del esófago y el efecto de ésta sobre el tránsito del bolo alimentario <sup>(19, 25, 41)</sup> puesto que los datos de presión intraesofágica y de impedancia se recogen al mismo tiempo <sup>(42, 43)</sup>. Debido a que esta técnica no utiliza radiaciones ionizantes para evaluar el tránsito del bolo intraesofágico no hay límite en el número de exploraciones que se pueden llevar a cabo. Desde la perspectiva del paciente la exploración es similar a la manometría convencional, ya que los anillos de IIM y sensores de presión están ensamblados en el mismo catéter sin cambiar el tamaño de la sonda o el protocolo del estudio. En un estudio, con 42 voluntarios sanos, se consideró

normal un aclaramiento completo del bolo en al menos un 70% de las degluciones líquidas y en un 60% de las degluciones viscosas <sup>(44)</sup>.

2) **Asociada a pH-metría**, se denominará impedanciometría intraluminal multicanal esofágica ambulatoria, y nos ayudará a detectar todos aquellos episodios de reflujo gastroesofágico y determinar su pH <sup>(45, 46)</sup>, permitiendo separar los tipos de reflujo gastroesofágico en líquido, gas y mixtos (gas-líquido o gas-líquido) <sup>(47)</sup>. La información obtenida en el sensor de pH se utiliza para caracterizar la composición química del reflujo (es decir, el ácido en comparación con no ácidos) en base a criterios predefinidos. Al igual que combinado con manometría, acoplar los anillos de impedancia a una sonda de pH no cambia su tamaño o la monitorización ambulatoria, lo que supone menos inconvenientes para el paciente.

La combinación de la impedancia con la manometría esofágica y la pH-metría ambulatoria ofrece información nueva e importante en la evaluación del paciente. Esta tecnología no debe considerarse como un sustituto de manometría y técnicas actuales de pH, sino como un procedimiento complementario <sup>(37)</sup>.

#### **4. CLASIFICACIÓN DE CHICAGO DE LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁFICOS.**

En 2008, Pandolfino y colaboradores evaluaron, mediante MAR, la motilidad esofágica de 400 pacientes y 75 controles con MAR y propusieron una nueva clasificación de los trastornos motores esofágicos denominada **Clasificación de Chicago**. Los datos se registraron mediante manometría de alta resolución de estado sólido con 36 sensores, a 1cm entre cada uno. Los sensores eran de tipo circunferencial. El catéter fue posicionado para registrar desde la hipofaringe hacia el estómago, con 5 sensores intragástricos. El protocolo incluyó una medición de 5 minutos de presión basal del esfínter y 10 degluciones de 5 ml de agua. Es una clasificación orientada al estudio del esófago distal (no incluye faringe, EES ni segmento esofágico proximal). El análisis inicial se realiza de cada una de las 10 degluciones de forma individual, previo a clasificar según los criterios de trastorno esofágico y concluir con el diagnóstico manométrico <sup>(48, 49)</sup>.

El grupo de trabajo de MAR (the International High Resolution Manometry Working Group), fundado durante el congreso americano de Gastroenterología (Digestive Diseases Week) del 2007 (integrado por PJ Kahrilas, JE Pandolfino, AJ Bredenoord, M Fox, W Schwizer, AJPM Smout, Jeff Conklin, Ian J Cook, Prakash Gyawali, Geoff Hebbard, Richard Holloway, MeiyunKe, Jutta Keller, Ravinder K Mittal, Jeff Peters, Joel Richter, Sabine Roman, Nathalie Rommel, Daniel Sifrim, Radu Tutian, Miguel Valdovinos, Marcelo Vela), con el objetivo de adaptar la TPE a la evaluación clínica de la



motilidad esofágica, se reunió en Ascona-Suiza en el 2011, donde realizó la más reciente revisión y actualización de la clasificación de Chicago, que fue publicada en 2012 <sup>(2)</sup>.

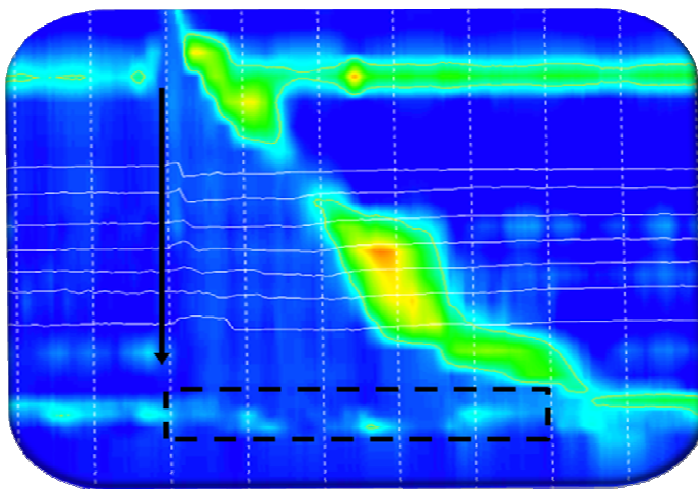
Este sistema de clasificación pretende:

1. Definir las alteraciones motoras esofágicas en relación con sus efectos sobre la función esofágica.
2. Proporcionar una explicación clara de los síntomas esofágicos.
3. Identificar la patología esofágica que es susceptible de tratamiento específico.

#### 4.1. Elementos de análisis en topografía de presión esofágica

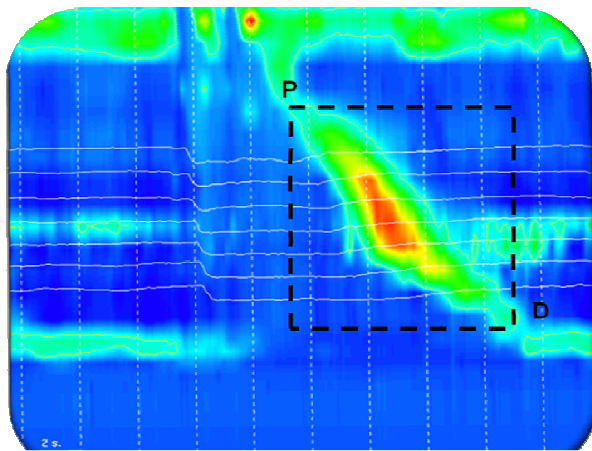
Los nuevos elementos necesarios para realizar las mediciones de la función motora del esófago son:

Presión de relajación integrada IRP (mmHg). Es la media de la presión de relajación de la UEG durante 4 sg contiguos o no contiguos en la ventana de 10 sg que siguen a la relajación deglutoria del EES (Figura 6).



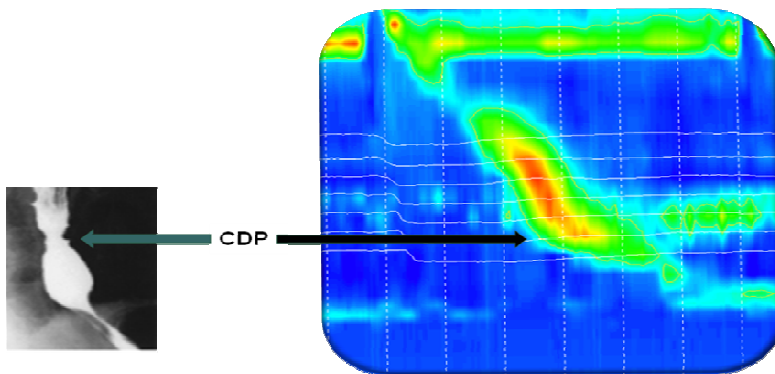
**Figura 6: Presión de relajación integrada**

Contractilidad distal integrada DCI (mmHg.sg.cm). Parámetro que mide la fuerza de la contracción esofágica y considera la amplitud (mmHg), duración (tiempo en segundos) y propagación a lo largo del esófago (cm). Su valor numérico se obtiene del producto de la amplitud x duración x longitud (mmHg.sg.cm) de la contracción esofágica distal mayor de 20 mmHg, desde el valle presivo proximal (P) hasta el valle distal (D) (Figura 7). Se considera normal una ICD < 5.000 mmHg.sg.cm.



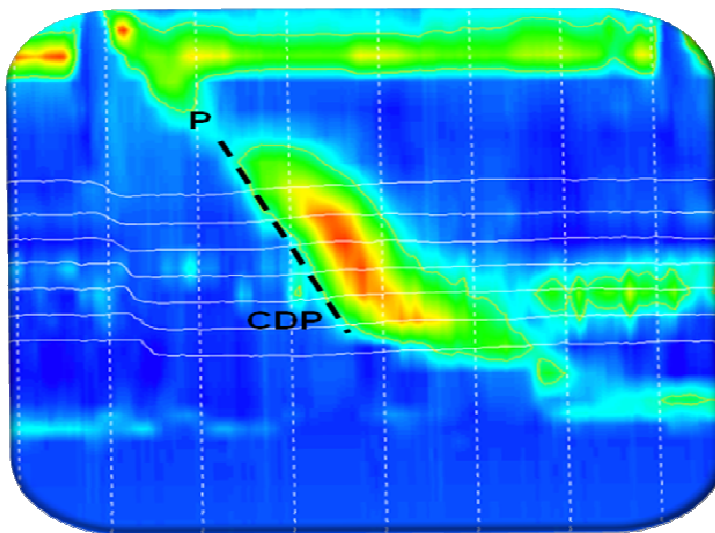
**Figura 7: Integral contráctil distal**

Punto de deceleración contráctil CDP (tiempo, posición). El punto de inflexión a lo largo del contorno isobárico de 30 mmHg donde se reduce la velocidad de propagación, separando el esófago tubular de la ampolla epifrénica (Figura 8).



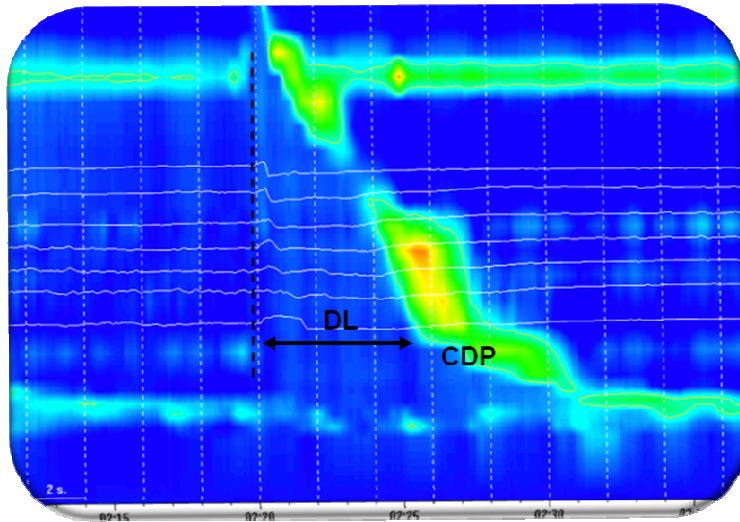
**Figura 8: Punto de deceleración contráctil**

Velocidad del frente contráctil CFV (cm/sg). Mide la velocidad a la cual se propaga la contracción en el músculo liso del esófago. Es la pendiente de la aproximación a la tangente del contorno isobárico de 30 mmHg entre P (valle de presión proximal) y CDP (punto de deceleración contráctil) (Figura 9). La CFV sólo se calcula en el segmento proximal al CDP que coincide con un vaciamiento esofágico rápido, con aspecto radiológico de V invertida. A partir del CDP el vaciamiento de la ampolla epifrénica es más lento, con aspecto radiológico globular, y finaliza cuando el EEI recupera la posición pre-deglutoria en el canal hiatal. Se considera normal si  $CFV < 9 \text{ cm/sg}$ .



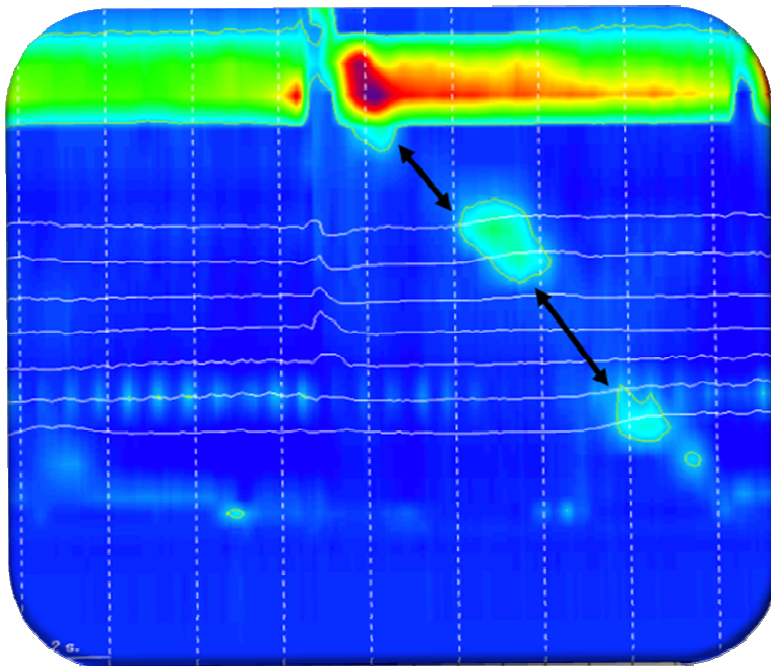
**Figura 9: Velocidad del frente contráctil CFV (cm/sg)**

Latencia distal DL (sg). Intervalo de tiempo entre la relajación del EES y el CDP (punto de deceleración contráctil). Se considera normal  $DL > 4,5 \text{ sg}$  (Figura 10).



**Figura 10: Latencia distal DL (sg).**

Defectos peristálticos (cm). Son fallos (gaps) en el contorno isobárico de 20 mmHg de la contracción peristáltica entre el EES y la UEG, medido en longitud axial (Figura 11).



**Figura 11: Defectos peristálticos (cm).**

## **4.2. Clasificación de las degluciones**

El análisis inicial se realiza de cada una de las 10 degluciones de forma individual, previo a clasificar según los criterios de trastorno esofágico y concluir con el diagnóstico manométrico.

Cada una de las degluciones se debe clasificar de acuerdo a tres criterios:

### **INTEGRIDAD DE LA CONTRACCIÓN**

- Contracción intacta
- Contracción disminuida
- Peristalsis interrumpida

### **PATRÓN DE CONTRACCIÓN**

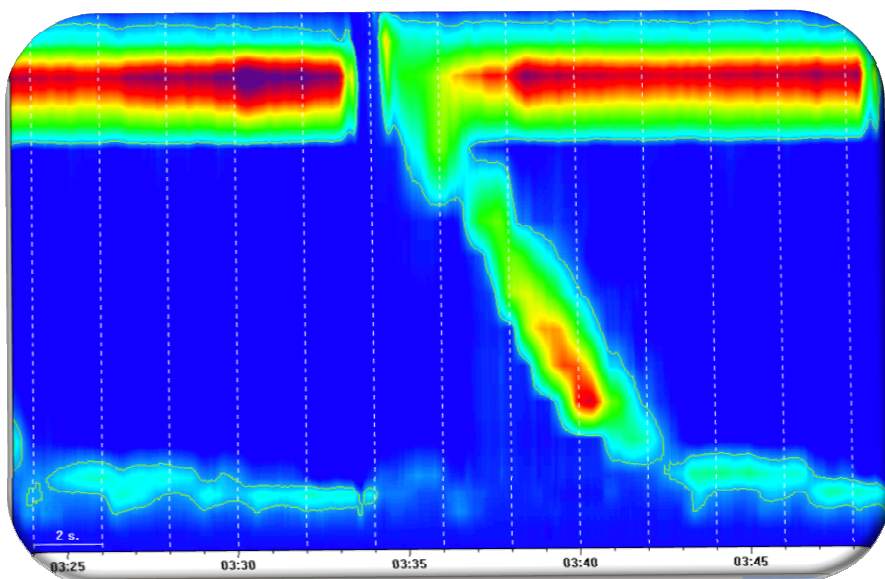
- Contracción prematura
- Hipercontráctil
- Contracción rápida

### **PATRÓN DE PRESIÓN INTRABOLO**

- Presurización panesofágica
- Presurización compartimentalizada esofágica
- Presurización de la UEG
- Presurización normal
- Contracción normal

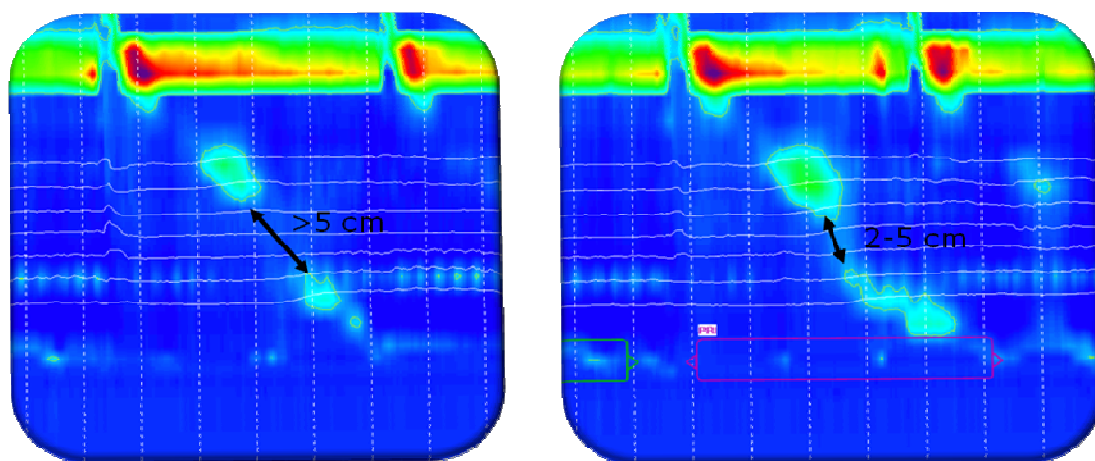
#### **4.2.1. Integridad de la contracción.**

Contracción intacta: Contorno isobárico de 20 mmHg sin defectos (grandes ni pequeños) (Figura 12).



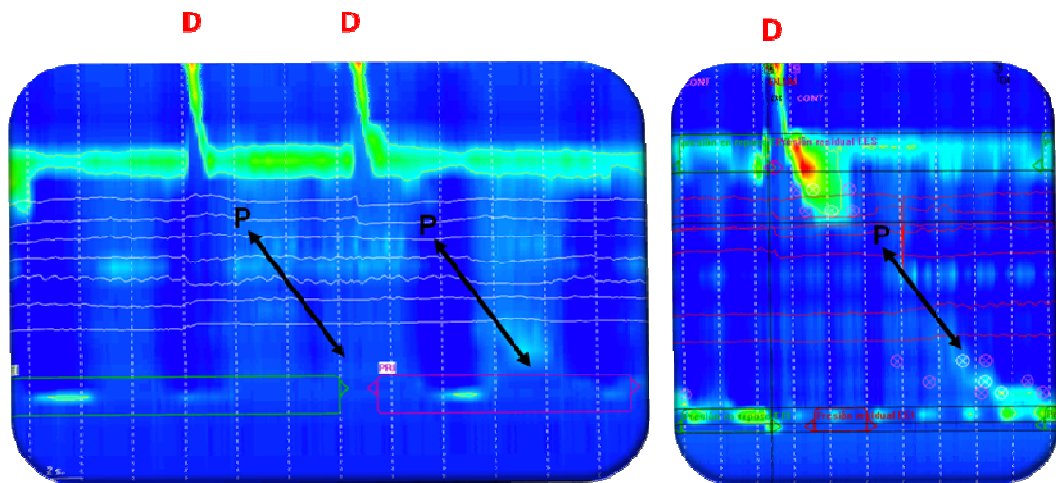
**Figura 12: Contracción intacta**

Contracción disminuida: Defecto grande en el contorno isobárico de 20 mmHg (>5 cm de longitud). Defecto pequeño en el contorno isobárico de 20 mmHg (2-5 cm de longitud) (Figura 13)



**Figura 13: Contracción disminuida. Defecto grande en el contorno isobárico de 20 mmHg (>5 cm de longitud). Defecto pequeño en el contorno isobárico de 20 mmHg (2-5 cm de longitud).**

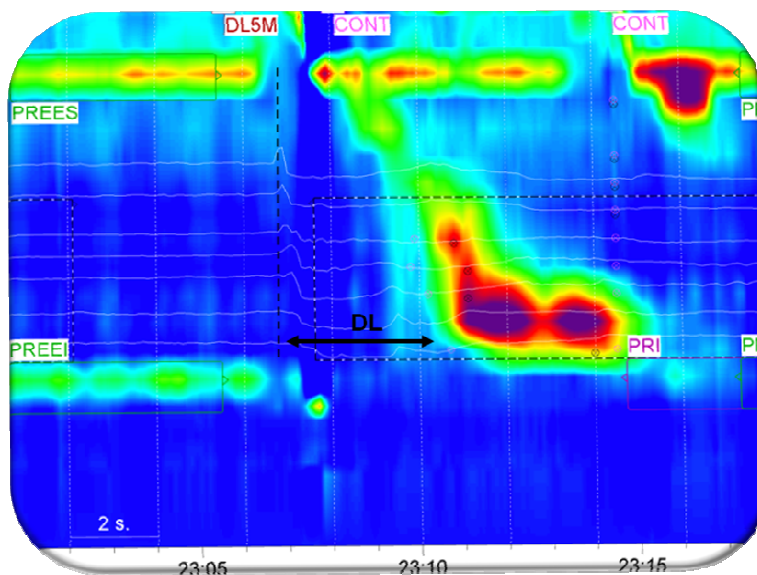
Peristalsis interrumpida: Integridad mínima (<3 cm) en el contorno isobárico de 20 mmHg distal al valle de presión proximal (P) (Figura 14)



**Figura 14: Peristalsis interrumpida.** Integridad mínima (<3 cm) en el contorno isobárico de 20 mmHg distal al valle de presión proximal (P).

#### 4.2.2. Patrón de contracción.

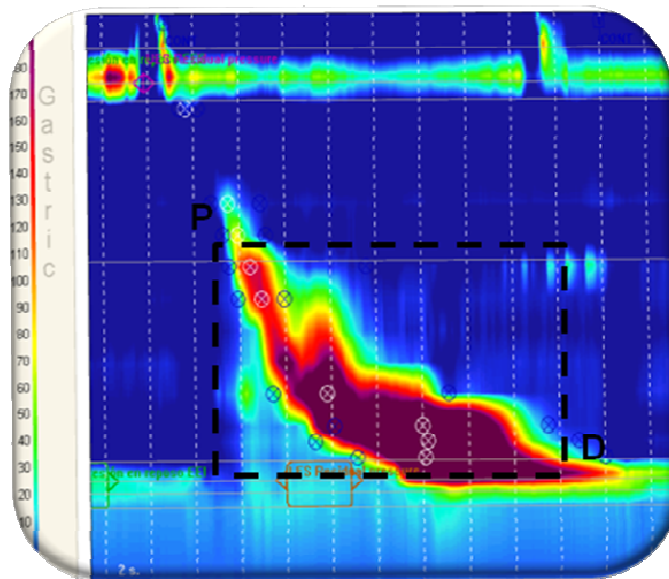
Contracción prematura: Latencia distal DL < 4,5 sg. (Figura 15)



**Figura 15: Contracción prematura**

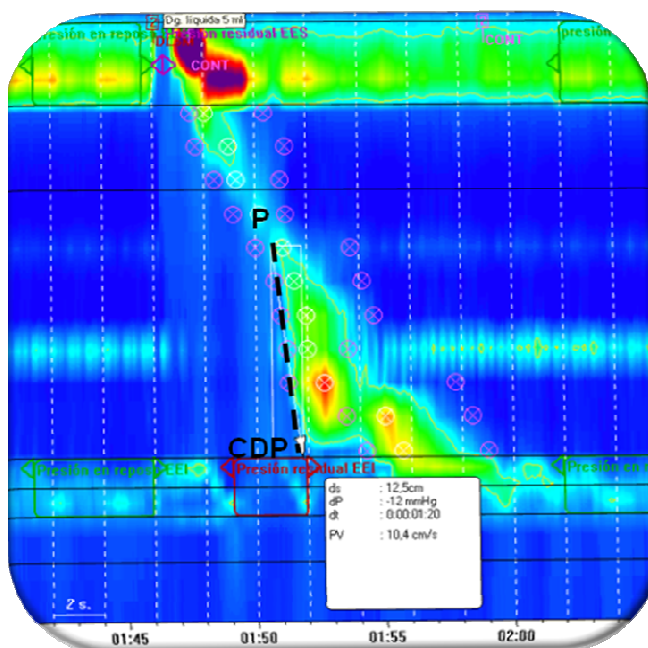
Contracción hipercontráctil: DCI > 8.000 mmHg.sg.cm (Integral contráctil distal) (Figura 16).





**Figura 16: Contracción hipercontráctil**

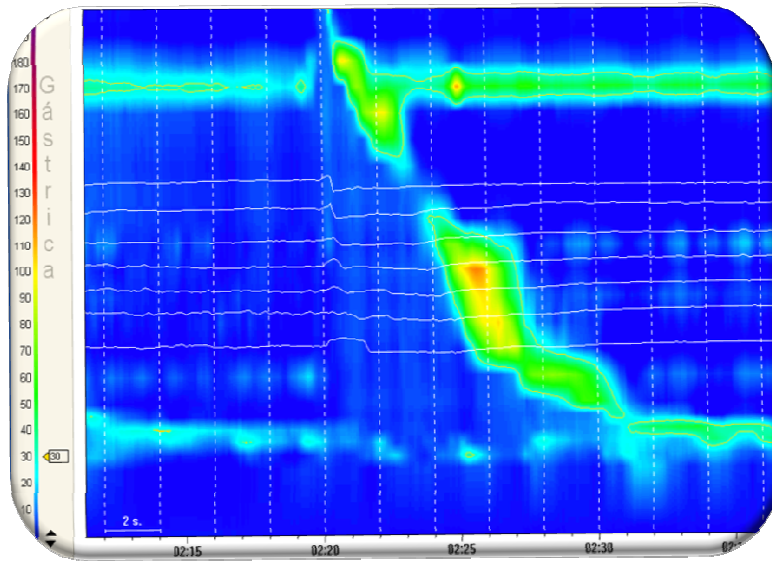
Contracción rápida:  $CFV > 9 \text{ cm/s}$  (velocidad del frente contráctil) (Figura 17).



**Figura 17: Contracción rápida.**

Patrón de contracción normal: No cumple ningún criterio previo de contracción rápida, prematura ni hipercontráctil (Figura 18).

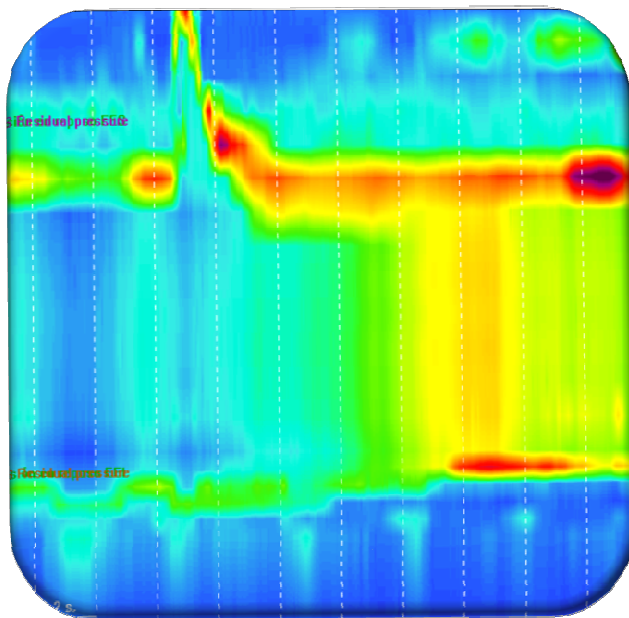




**Figura 18: Patrón de contracción normal.**

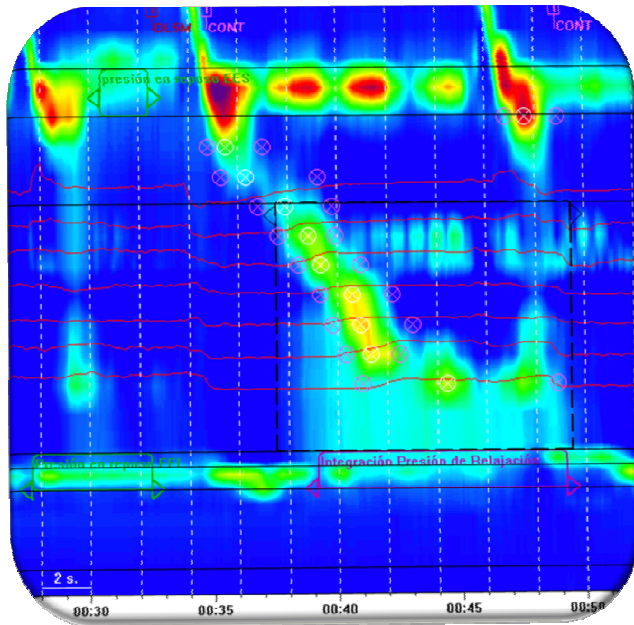
#### **4.2.3. Patrón de presión intrabolo.**

Presurización panesofágica: Presurización uniforme que se extiende desde el EES a la UEG (Figura 19).



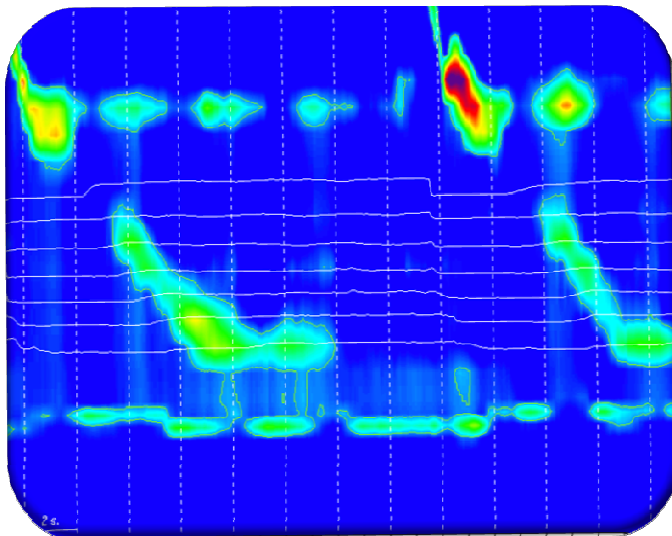
**Figura 19: Presurización panesofágica**

Presurización esofágica compartimentalizada: Presurización que se extiende desde el frente contráctil hasta el EEI (Figura 20)



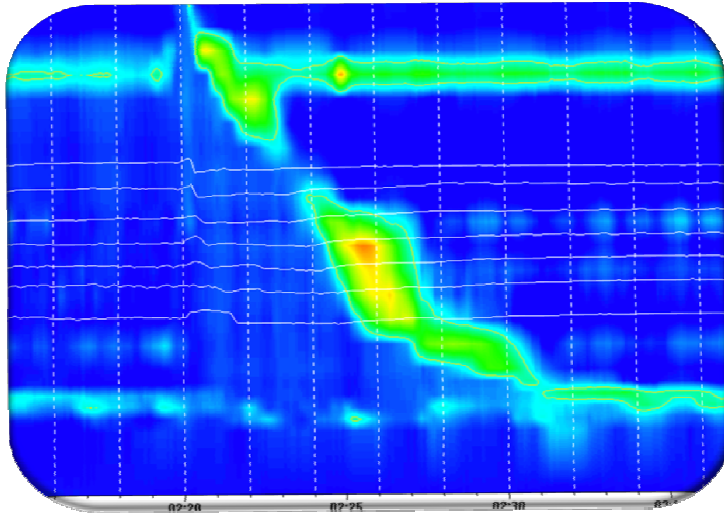
**Figura 20: Presurización esofágica compartimentalizada**

Presurización de la UEG: Presurización restringida a la zona entre el EEI y el anillo diafragmático en presencia de hernia de hiato (Figura 21).



**Figura 21: Presurización de la UEG.**

Presurización normal: Presurización < 30 mmHg (Figura 22).



**Figura 22: Presurización normal**

### 4.3. Trastornos motores

La clasificación de los trastornos motores de Chicago incluye las siguientes categorías:

**Acalasia:** . Tipo I o clásica

- Tipo II o con compresión
- Tipo III o con espasmo

**Obstrucción al flujo de la UEG**

**Trastornos de la motilidad**

- Espasmo esofágico distal
- Esófago hipercontráctil
- Aperistalsis

**Alteraciones peristálticas**

- Peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes
- Peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños
- Peristalsis interrumpida frecuente
- Contracciones rápidas con latencia normal
- Peristalsis hipertensiva (esófago en cascanueces)

**Normal**

#### 4.3.1. Acalasia.

Es un trastorno motor que afecta a los dos tercios distales del esófago (músculo liso), causado por degeneración del plexo mientérico intramural. El resultado es una alteración de la relajación del EEI (que puede presentar una presión elevada, por encima de 35 mm Hg, y no realiza una relajación completa tras la deglución) y pérdida de la peristalsis del cuerpo esofágico. Esta aperistalsis esofágica es criterio obligado para realizar el diagnóstico. La nueva clasificación derivada de la MAR y presión topográfica, han permitido reclasificar la acalasia en tres grupos que incluyen la acalasia clásica, con compresión y la acalasia espástica. La importancia clínica radica en que se puede predecir la mejor respuesta al tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico <sup>(50)</sup>.

- Acalasia tipo I o clásica: Desde el punto de vista manométrico se caracteriza por IRP media > límite alto de normalidad y peristalsis interrumpida en el 100% de las degluciones líquidas (Figura 23).

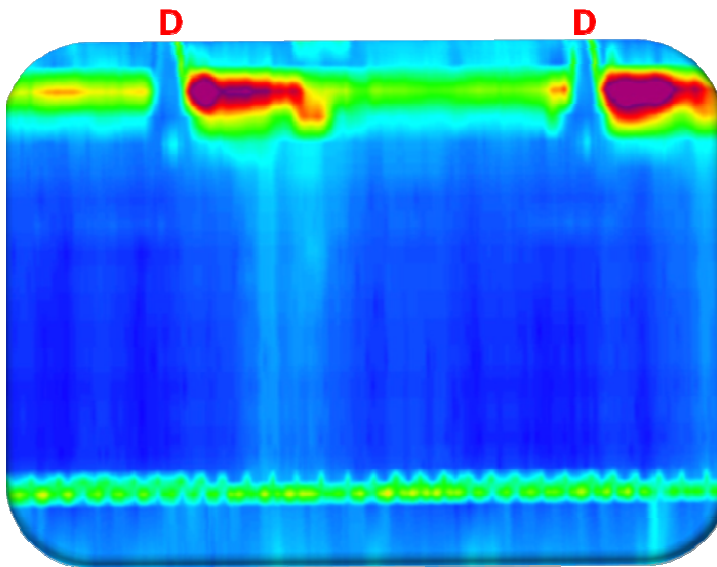
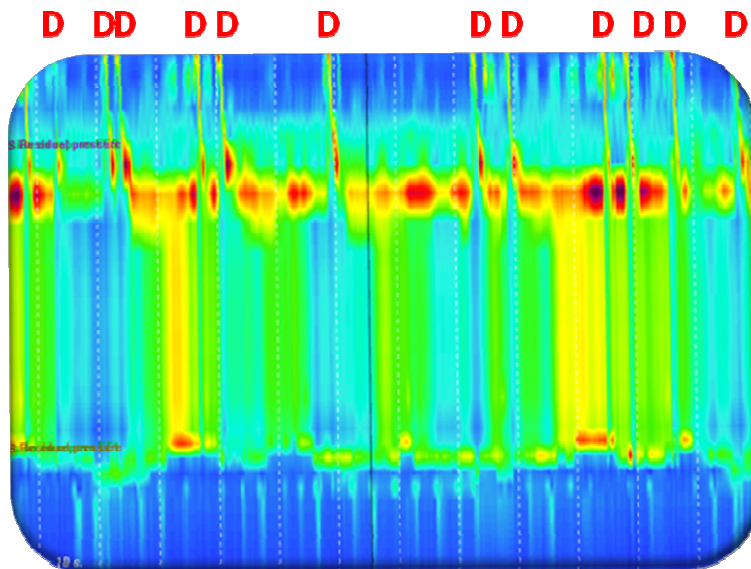


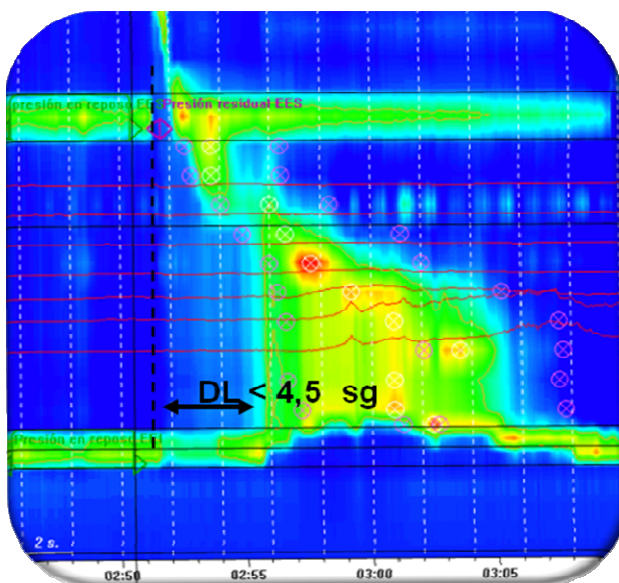
Figura 23: Acalasia tipo I o clásica

- Acalasia tipo II o con compresión esofágica: IRP media > límite alto de normalidad, no peristalsis normal, presurización panesofágica en  $\geq 20\%$  de las degluciones (Figura 24).



**Figura 24: Acalasia tipo II o con compresión esofágica**

- Acalasia tipo III o espástica: IRP media > límite alto de normalidad, no peristalsis normal, segmentos preservados de peristalsis distal o contracciones prematuras (espásticas) en  $\geq 20\%$  de las degluciones (Figura 25).



**Figura 25: Acalasia tipo III o espástica**



### 4.3.2. Obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica

Es una entidad manométrica recientemente definida y descrita, cuyo diagnóstico se está incrementando progresivamente favorecido por la creciente utilización de la MAR. Existe escaso conocimiento de su incidencia y etiopatogenia (semejante a la acalasia probablemente), historia natural, evolución a largo plazo y tratamiento más adecuado y es el trastorno motor esofágico en el que se centra este trabajo de investigación.

La obstrucción al flujo de la UEG se identifica mediante MAR por la presencia de IRP media > límite alto de normalidad, con presencia en algunos casos de peristalsis intacta o peristalsis disminuida con defectos pequeños, que no cumplen criterios de acalasia (Figura 26).

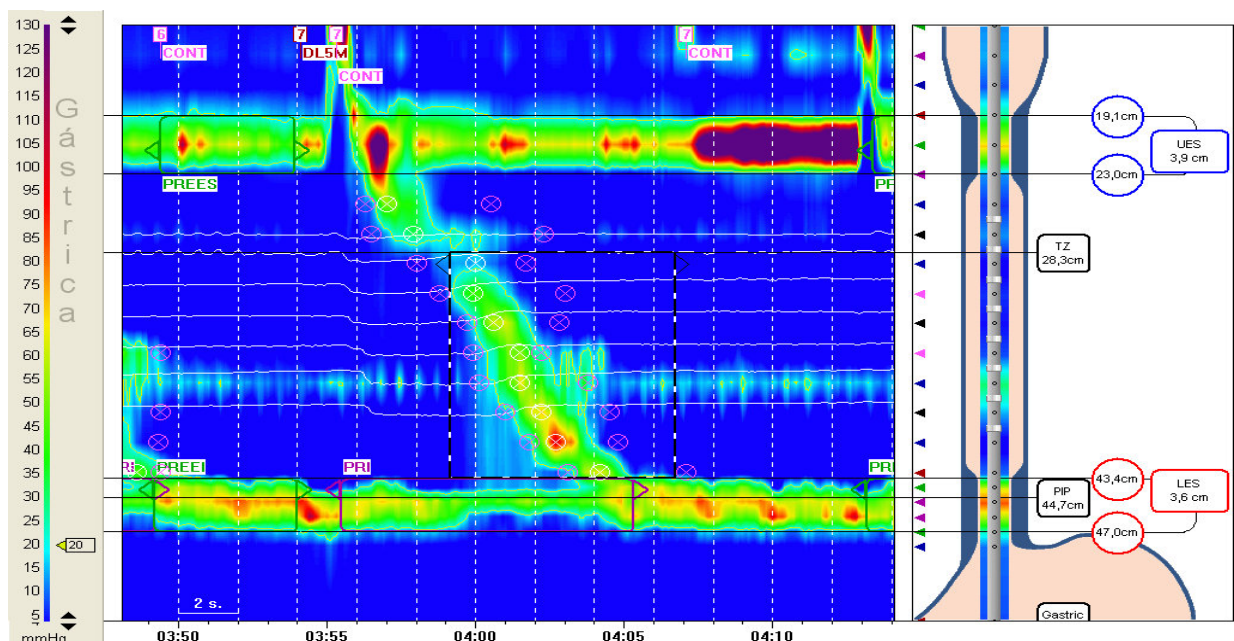


Figura 26: Obstrucción al flujo de la UEG.

### 4.3.3. Espasmo esofágico distal

Trastorno de la motilidad esofágica que afecta generalmente sólo a los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico (músculo liso) que cursa

clínicamente con dolor torácico y/o disfagia y se manifiesta por ondas no propulsivas en la radiografía y por contracciones prematuras y rápidas en la manometría en más del 20% de las degluciones líquidas <sup>(51)</sup>. Se diagnostica mediante MAR por IRP normal y la presencia de  $\geq 20\%$  de contracciones prematuras (Figura 27).

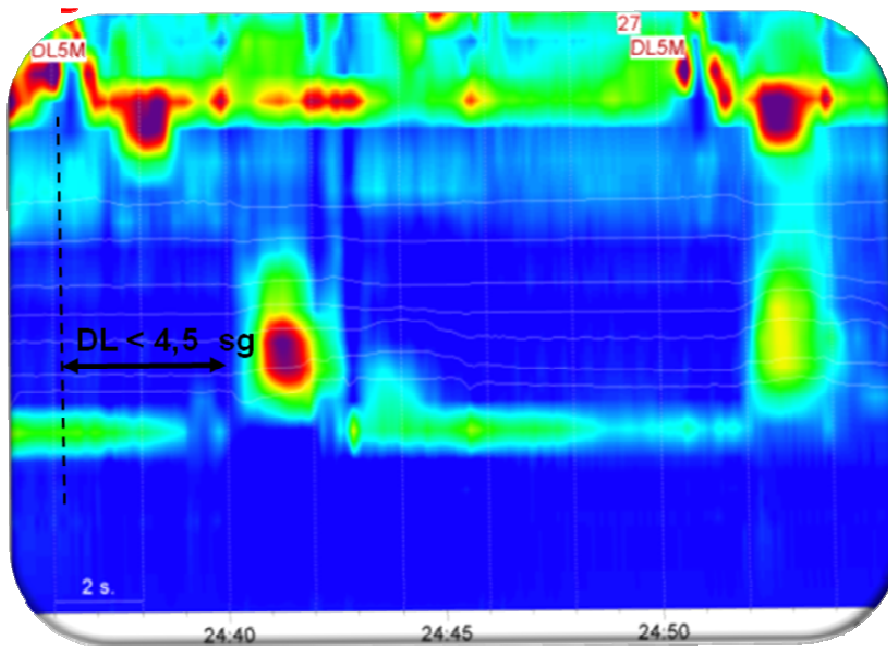
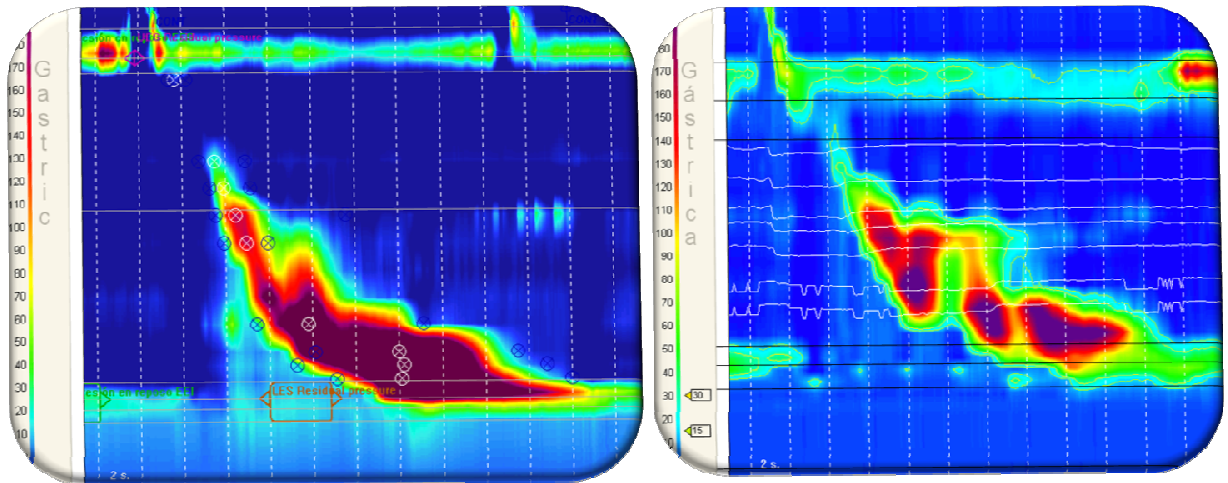


Figura 27: Espasmo esofágico distal.

#### 4.3.4. Esófago hipercontráctil

Trastorno motor localizado en los dos tercios inferiores del esófago. Ondas peristálticas de gran amplitud y ocasionalmente de gran duración. El incremento de la amplitud de las contracciones se debe a un desbalance entre la inervación excitatoria e inhibitoria esofágica <sup>(52)</sup>. El diagnóstico manométrico se realiza ante el hallazgo de al menos una deglución con DCI  $> 8.000$  mmHg.sg.cm con contracciones de un solo pico o multipico. En el caso de contracciones multipico recibe el nombre de esófago en Jackhammer (martillo neumático). El lugar de las contracciones multipico puede aparecer en los dos

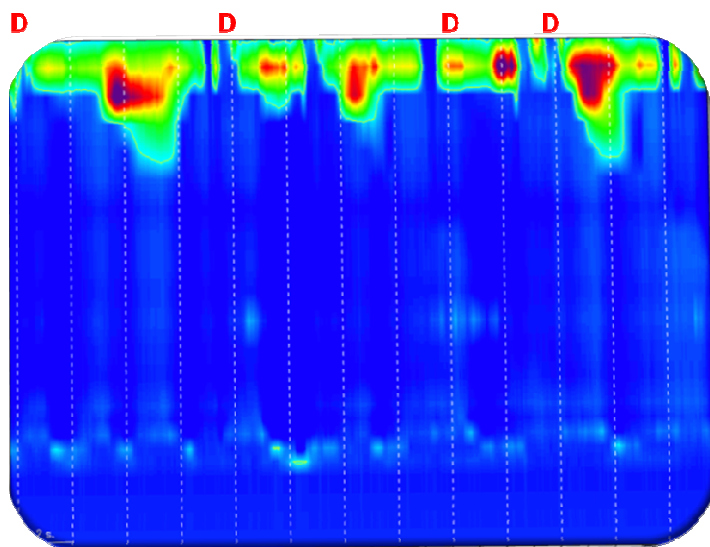
segmentos distales o muy raramente en el EEI, pero generalmente en el tercer segmento contráctil. Puede coexistir con obstrucción al flujo de la UEG (Figura 28)



**Figura 28:** Esófago hipercontráctil. Al menos una deglución con DCI > 8.000 mmHg.sg.cm con contracciones de un solo pico o múltiplo (Jackhammer).

#### 4.3.5. Aperistalsis

Se caracteriza manométricamente por IRP normal y 100% de las degluciones con peristalsis interrumpida (Figura 29).



**Figura 29:** Aperistalsis..



Se ha comprobado una disminución de la secreción de acetilcolina desde las neuronas excitadoras del músculo circular esofágico. La peristalsis esofágica ineficaz (PEI) ocasiona:

- Reflujo gastroesofágico en el 21-49% de los pacientes con PEI.
- Tránsito esofágico incompleto (TEI) 45% casos analizados mediante IIM)
- Retraso en el aclaramiento esofágico.

#### **4.3.6. Alteraciones peristálticas**

Pueden aparecer también en personas sanas, a diferencia de los trastornos de la motilidad expuestos previamente, que siempre aparecen en pacientes con síntomas esofágicos. Los criterios manométricos para llegar al diagnóstico son:

- Peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes: IRP media < 15 mmHg y > 20% de las degluciones con defectos grandes en el contorno isobárico de 20 mmHg (> 5 cm de longitud).
- Peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños: IRP media < 15 mmHg y > 30% de las degluciones con defectos pequeños en el contorno isobárico de 20 mmHg (2-5 cm de longitud).
- Peristalsis interrumpida frecuente: Peristalsis interrumpida en > 30% de las degluciones, pero < 100%.
- Contracciones rápidas con latencia normal: Contracciones rápidas (velocidad del frente contráctil > 9 cm/sg) en > 20% de las degluciones, con latencia distal (DL) > 4,5 sg.

- Peristalsis hipertensiva (“esófago en cascanueces”, “nutcracker esophagus”). DCI media > 5.000 mmHg.cm.sg, pero no cumple criterios de esófago hipercontráctil.

#### 4.4. Tipos de obstrucción al flujo de la UEG

La OFUEG abarca un grupo heterogéneo de pacientes como son:

- pacientes con fenotipo incompleto de achalasia (OFUEG funcional) que podría ser una variante de acalasia según algunos autores<sup>(53, 54)</sup>, aunque desde la Clasificación de Chicago se considera una entidad diferente.
- y otros que probablemente tengan una causa mecánica o estructural de OFUEG como puede ser: hernia de hiato (HH), estenosis esofágica péptica o postquirúrgica o esofagitis eosinofílica (EEo), ...

Por lo que estos pacientes deben ser evaluados siempre con biopsias mucosas y técnicas de diagnóstico por imagen para excluir etiologías malignas o inflamatorias. Sólo una vez que se han excluido dichas posibilidades se puede aceptar que se trata de una forma atípica de acalasia<sup>(55)</sup>.

Ya algunos autores (Galey, Arledge, Hirano) han descrito previamente diferentes **variantes atípicas de acalasia**, que no cumplen estrictamente los criterios de acalasia clásica.

- Así Galey<sup>(56)</sup> reconoce que las variantes de acalasia clásica son más frecuentes de lo que previamente se pensaba y distingue tres tipos:

- 1- EEI alterado con peristalsis normal o hipertensiva,
- 2- EEI alterado, o en el límite, con ondas contráctiles espásticas o parcialmente espásticas y

- 3- EEI normal, o en el límite, y aperistalsis con ocasional peristalsis de segmento corto.
- Por otra parte Hirano <sup>(57)</sup> describe cuatro variantes de acalasia:
  - 1- contracciones del cuerpo esofágico simultáneas de gran amplitud (*“acalasia vigorosa”*)).
  - 2- Aperistalsis del cuerpo esofágico de segmento corto,
  - 3- Relajaciones postdeglución del EEI conservadas y
  - 4- Relajaciones normales transitorias del EEI.
- Finalmente Arledge <sup>(58)</sup> en una revisión retrospectiva detectó segmentos cortos de peristalsis conservada en pacientes diagnosticados de acalasia.

El considerar algunos casos de OFUEG como variantes de la acalasia se basa en varias líneas de evidencia: La evaluación inmunohistoquímica revela en algunos de estos pacientes la falta de sintasa del NO en las neuronas y ganglios mientéricos, la relajación incompleta de la UEG puede asociarse a disfagia y elevación de la PIB de esófago distal, la mejoría clínica significativa observada en algunos pacientes con OFUEG tratados con técnicas terapéuticas propias de la acalasia. Sin embargo, como señala Bansal, este es un escenario clínico difícil y se necesitan más estudios para definir mejor los subtipos de OF en base a los hallazgos estructurales y los resultados terapéuticos <sup>(59)</sup>.

En cuanto a la HH, aunque clásicamente se ha relacionado con la ERGE secundaria a una disminución de la presión de la UEG, Pandolfino et al han demostrado en un estudio reciente que la HH también puede originar disfagia secundaria a la OFUEG <sup>(60)</sup>. Ya previamente Kaul et al. y Lin et al. habían realizado estudios con fluoroscopia y MC detectando una alteración del

vaciamiento esofágico en algunos pacientes con HH y disfagia pero no habían podido detallar de forma tan precisa la dinámica de presiones de los diferentes componentes de la UEG <sup>(61, 62)</sup>.

## **5. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DE LA UEG**

La UEG consta de varias estructuras anatómicas: los músculos intrínsecos del esófago distal junto con las fibras oblicuas (“sling”) del estómago proximal constituyen el EEI o mecanismo esfinteriano interno y el diafragma crural circundante o mecanismo esfinteriano externo. Además de estos dos mecanismos esfinterianos, la UEG también incluye la membrana o ligamento freno-esofágico que ancla el esófago distal al diafragma crural en condiciones normales, Todos estos elementos crean una zona de alta presión que actúa como una barrera antirreflujo y separa la presión intratorácica negativa del esófago de la presión intra-abdominal positiva del estómago <sup>(63, 64)</sup>.

Por lo tanto, desde el punto de vista fisiológico, la UEG es un segmento especializado del aparato digestivo diseñado para prevenir el reflujo del contenido gástrico al esófago y permitir el paso del alimento ingerido hasta el estómago (a través de la relajación inducida por la deglución). Así mismo, esta zona de alta presión también debería relajarse para permitir el paso del contenido del estómago al esófago en caso de vómitos y en el caso de los eructos para permitir el escape del exceso de aire atrapado en la cavidad gástrica <sup>(65, 66)</sup>.

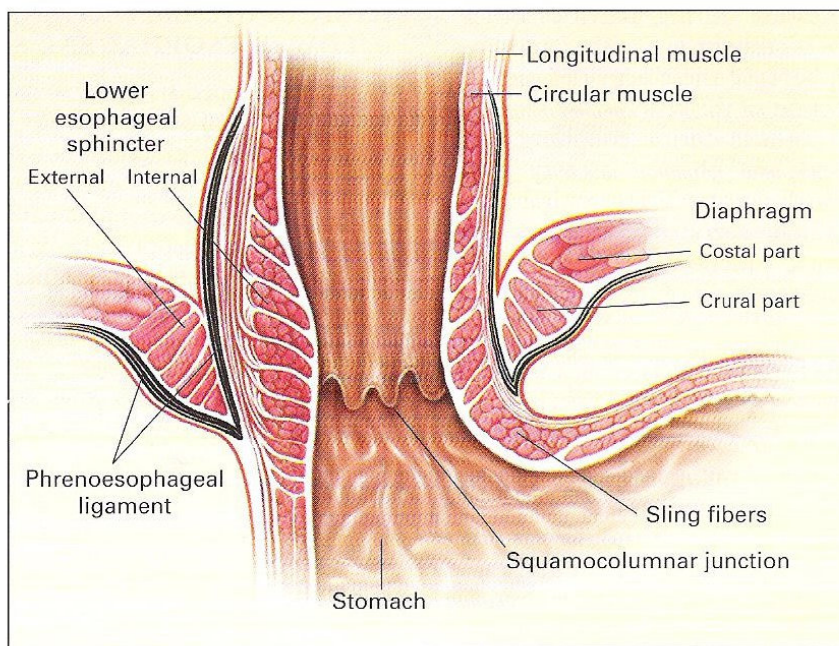
Es importante destacar que la UEG se localiza entre dos cavidades: la cavidad torácica y la abdominal, ambas con un perfil presivo muy diferente. La

presión intraabdominal no sólo es más alta que la intratorácica sino que además ambas están influenciadas de forma diferente por la respiración: la inspiración disminuye la presión intratorácica (intraesofágica) mientras que aumenta la presión intraabdominal (intragástrica) <sup>(66)</sup>. Este gradiente de presión se puede ver influenciado por la anatomía y la fisiopatología de la UEG.

En primer lugar vamos a describir los elementos anatómicos de la UEG para posteriormente centrarnos en los aspectos fisiológicos.

### 5.1. Elementos anatómicos de la UEG

La UEG es una zona de alta presión localizada entre el esófago y el estómago, actualmente se considera una unidad funcional formada por un componente intrínseco (el EEI) y otro extrínseco (el diafragma crural) y un elemento de anclaje entre ambos (el ligamento frenoesofágico) (Figura 30) <sup>(64)</sup>.



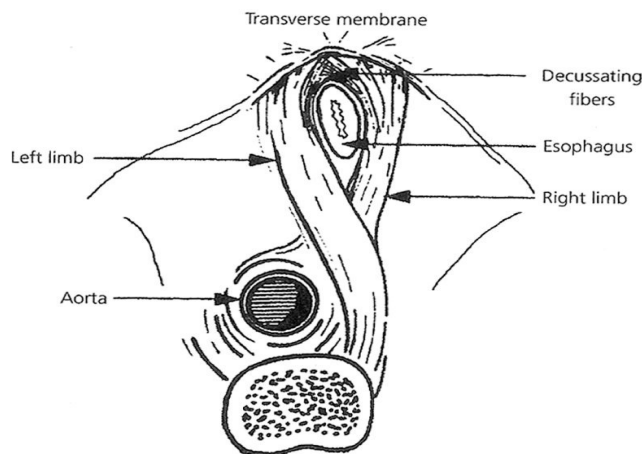
**Figura 30: Anatomía de la UEG.**

### **5.1.1. El ligamento frenoesofágico**

El ligamento o membrana frenoesofágica consta de dos componentes: una rama inferior que se dirige caudalmente y se une a la adventicia de la pared esofágica justo por encima del ángulo de His y otra rama superior más gruesa que se origina de la fascia endotorácica del diafragma y se dirige cranealmente hasta unirse firmemente al esófago con extensiones colágenas que penetran en la submucosa, a nivel de la unión escamocolumnar. Dicho ligamento juega un importante papel en el anclaje del esófago distal y en el mantenimiento de la competencia de la UEG <sup>(67-69)</sup>. Este resistente ligamento sirve para limitar el desplazamiento del esófago hacia el tórax y devolverlo a su posición minimizando la tracción circunferencial en el EEI. La atenuación de dicho ligamento con la edad facilitaría el desarrollo de una hernia de hiato <sup>(70)</sup>.

### **5.1.2. El diafragma crural o mecanismo esfinteriano extrínseco**

El diafragma está compuesto de una parte costal, que se origina de las costillas y de una parte crural, que se origina de la columna vertebral (estas dos partes tienen orígenes embriológicos diferentes). El diafragma crural (DC) forma un canal a través del cual el esófago entra en el abdomen <sup>(64)</sup>. En los humanos, este canal está formado principalmente por el pilar derecho del diafragma <sup>(71)</sup>. Este pilar se origina de una vértebra lumbar y se dirige hacia adelante rodeando el esófago distal en forma de tijera para formar un canal hiatal de unos 2 cm de longitud (Figura 31) <sup>(63)</sup>.



**Figura 31: Anatomía del hiato diafragmático.**  
 (Fuente: The Esophagus. 5ª Ed. Editado por Richter y Castell. 2012).

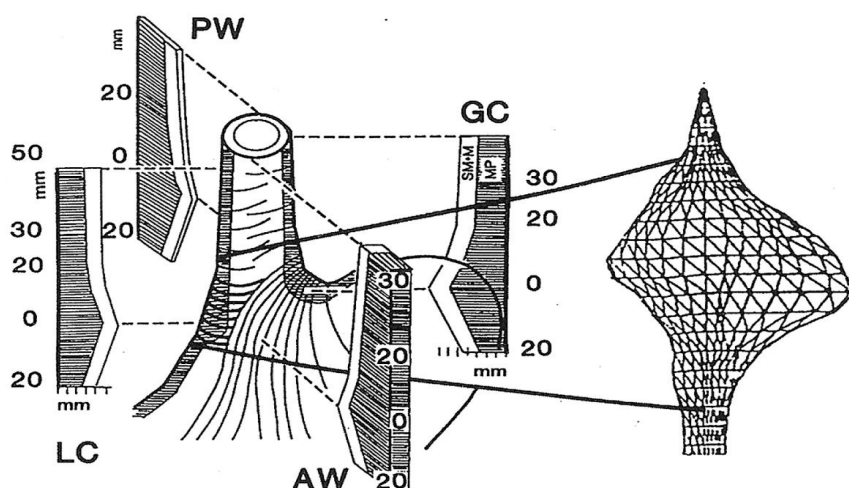
El diafragma recibe su innervación motora de motoneuronas frénicas (las neuronas de 2º orden del núcleo motor frénico de la médula espinal) <sup>(72)</sup>. Sin embargo, señales aferentes (procedentes tanto del diafragma crural como del ligamento frenoesofágico, pasan por el nervio vago hasta el Generador del Programa de Deglución (GPD), y por vías eferentes desde el Núcleo Motor Dorsal del Vago (NMDV) interviene en la inhibición del EEI y DC <sup>(73, 74)</sup>. Esta inhibición está presente tanto en la relajación inducida por la deglución como en las Relajaciones Transitorias Espontáneas del EEI <sup>(63)</sup>.

### **5.1.3. El EEI o mecanismo esfinteriano intrínseco**

En los humanos el EEI está compuesto por al menos dos elementos principales de músculo liso:

- Las fibras musculares circulares del esófago distal (que son más gruesas que las del esófago adyacente <sup>(75, 76)</sup>) (que a menudo forma sólo un anillo semicircular, o “broche” semicircular, aunque también puede formar un anillo completo),

- y las fibras musculares oblicuas del estómago proximal que se dirigen hacia el lado izquierdo para interdigitarse con las fibras circulares esofágicas y completar el esfínter (Figura 32) <sup>(77-79)</sup>.



**Figura 32: Esfínter Esofágico Inferior e imagen de presión manométrica tridimensional**  
(Fuente: The Esophagus. 5ª Ed. Editado por Richter y Castell. 2012)

Las fibras oblicuas gástricas están dispuestas en forma de C, con la parte cerrada de la C localizada en la curvatura mayor y la parte abierta orientada hacia la curvatura menor <sup>(78)</sup>. La contracción de las fibras oblicuas con el estómago en posición normal, con el *fundus* proyectándose hacia arriba, bajo el diafragma izquierdo, origina un ángulo agudo entre la pared lateral izquierda del esófago y la cara medial de la cúpula gástrica: el llamado ángulo de His.

Una capa de músculo liso longitudinal cubre la región esfinteriana <sup>(63)</sup>.

Como en el cuerpo esofágico, las fibras musculares circulares del EEI están formadas por haces separados por tejido conectivo. Las células del EEI son algo más grandes y el tejido conectivo entre las láminas más abundante que en el cuerpo esofágico <sup>(80)</sup>. Existen Células intersticiales de Cajal (CIC) tanto en las capas musculares longitudinales como en las circulares <sup>(81-84)</sup>.



En condiciones normales el EEI mide unos 4 cm, y el DC que forma el hiato esofágico, rodea los 2 cm proximales del EEI, por lo que parte del esfínter se localiza en el hiato esofágico y parte es intra-abdominal <sup>(64)</sup>.

El EEI está ricamente innervado, como luego veremos, pero la distribución neuronal difiere de la del resto del esófago <sup>(85)</sup>. En el esfínter el plexo mientérico se localiza en varios planos musculares, en contraste con el cuerpo esofágico en el que el plexo se sitúa entre la capa muscular longitudinal y la circular <sup>(64)</sup>.

Aunque el EEI es considerado un esfínter funcional, se ha identificado un engrosamiento de la capa muscular que es probablemente su correlato anatómico, tal y como se ha demostrado en el gato, cuyo esófago es muy similar al humano. La capa muscular pasa de medir unos 2 mm de espesor en el tercio inferior del esófago hasta un punto máximo con casi el doble de espesor, y vuelve a medir algo menos de 2 mm en el *fundus* gástrico. No alcanza el mismo grosor en toda la circunferencia; es máximo en la dirección de la curvatura mayor. La zona de engrosamiento tiene poco más de 30 mm de longitud axial. El punto de máximo engrosamiento se sitúa 1 cm por encima del ángulo de His y algo más de 1,5 cm por debajo de la fijación de la membrana frenoesofágica. Estas características morfológicas son muy similares a las de la zona de alta presión manométrica en cuanto a su localización, asimetría y longitud, se señala incluso una correlación anatomométrica perfecta. En la vertiente luminal, la mucosa esofágica se transforma en mucosa de tipo

gástrico, formando una línea angulada, bien definida, conocida como “línea Z o transición escamocolumnar”, que se encuentra normalmente localizada en el centro del esfínter <sup>(78, 86-91)</sup>.

## **5.2. Vascularización de la UEG**

La irrigación arterial de la UEG proviene de varias fuentes. Los vasos arteriales que alcanzan la UEG son ramas de la arteria gástrica izquierda en las caras anterior y lateral derecha, mientras que la cara posterior está irrigada por ramas de la arteria esplénica <sup>(92)</sup>.

El retorno venoso se origina en dos redes venosas, una intramucosa y otra submucosa, con amplias interconexiones entre sí. Ramas perforantes atraviesan la capa muscular y desaguan a una red periesofágica que, a su vez, drena en la vena porta en el tercio inferior. Existe una intensa interconexión a través del plexo venoso submucoso con vasos venoso verticales que recorren toda la longitud esofágica y conectan directamente con los plexos venosos faringolaríngeos y submucoso gástrico, aunque las conexiones con este último son inconstantes <sup>(93)</sup>.

El drenaje linfático comienza en un rico plexo linfático submucoso que drena en vasos de mayor calibre que recorren longitudinalmente todo el esófago. Ramas de éstos atraviesan la capa muscular y la linfa drena en los ganglios linfáticos regionales y de ahí va a los grandes vasos linfáticos:

- a nivel del esófago torácico: en los ganglios mediastínicos y de ellos al conducto torácico principal,
- y a nivel del esófago abdominal: en los ganglios gástricos izquierdos y de ellos a la cisterna magna<sup>(91)</sup>.

### **5.3. Histología esofágica**

La pared esofágica está compuesta por cuatro capas: mucosa interna, submucosa, muscular propia y adventicia (Figura 33). A diferencia del resto del tracto gastrointestinal, el esófago no posee serosa<sup>(94)</sup>.

#### **5.3.1. Mucosa esofágica**

Endoscópicamente, la mucosa esofágica es lisa y de color rosado.

La mucosa esofágica está compuesta a su vez por tres subcapas:

- La membrana mucosa: un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que cubre toda la superficie interna del esófago excepto el EEI, donde pueden coexistir el epitelio escamoso y el columnar.

Este epitelio estratificado está constituido a su vez por tres estratos diferentes desde el punto de vista funcional: el estrato córneo, el espinoso y el germinativo.

- El estrato córneo es la capa más cercana a la luz esofágica; actúa como barrera de permeabilidad entre el contenido luminal y la sangre gracias a una serie de capas de células aplanadas y ricas en glucógeno.
- El estrato espinoso es la capa intermedia que contiene células metabólicamente activas con forma espinosa. Esta forma se debe a los numerosos desmosomas que conectan entre sí las células a lo largo de esta capa y que mantienen la integridad estructural del tejido.
- El estrato germinativo es la capa más basal que contiene células cuboideas con actividad replicativa que pueden dividirse y rellenar las capas superficiales.

El epitelio esofágico contiene algunos otros tipos celulares como células endocrinas argirófilas, melanocitos, linfocitos, células de Langerhans (macrófagos) y eosinófilos. En el epitelio sano no se observan neutrófilos.

- Bajo el epitelio se encuentra la lámina propia, una red laxa de tejido conjuntivo en cuyo interior se encuentran vasos sanguíneos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La lámina propia sobresale hacia el epitelio a intervalos determinados formando crestas epiteliales o papilas dérmicas.

- La tercera capa que forma la mucosa es la muscular de la mucosa, delgada capa de músculo liso que separa la lámina propia de la submucosa.

### **5.3.2. Submucosa**

La submucosa está constituida por una densa red de tejido conjuntivo que alberga vasos sanguíneos, conductos linfáticos, neuronas del plexo de Meissner y glándulas esofágicas que sintetizan y secretan un lubricante, el

moco, y otras sustancias como bicarbonato y factor de crecimiento epidérmico que son importantes para la defensa y la reparación del epitelio esofágico<sup>(95)</sup>.

### **5.2.3.Muscular**

La capa muscular esofágica tiene un grosor de unos 0,5 a 2,5 mm. La faringe, el esfínter esofágico superior y el tercio proximal del cuerpo esofágico, están compuestos de músculo estriado. El tercio distal esofágico está compuesto básicamente por músculo liso; los dos tipos musculares se mezclan en una porción no constante del esófago medio.

#### Músculo estriado:

El músculo estriado esofágico comienza en la parte más distal del músculo cricofaríngeo. Está compuesto por dos capas, una externa orientada longitudinalmente y otra más delgada e interna de orientación circular. El menor grosor de las fibras circulares en comparación con las longitudinales es un dato característico de la musculatura esofágica que la diferencia del resto del tubo digestivo. Los haces musculares de estas capas siguen un curso espiral y/u oblicuo<sup>(96)</sup>. Microscópicamente, la musculatura estriada esofágica consta de fibras de gran diámetro en el esófago alto y más pequeñas en su porción distal. La célula muscular estriada es alargada y multinucleada. Existe abundante tejido conjuntivo de soporte que permite la unión entre las diferentes fibras musculares. La mayoría de las fibras musculares son de tipo 2, es decir, de contracción rápida.

### Músculo liso:

Al igual que con el músculo estriado, las fibras musculares lisas se disponen en el esófago con una capa externa longitudinal y otra interna circular. Microscópicamente el músculo liso está compuesto por células fusiformes de un solo núcleo. Las células musculares lisas se ordenan de forma que la porción media (más gruesa) se complementa con los extremos delgados de las células colaterales. Las fibras musculares lisas son en su mayoría de contracción lenta (tipo 1) <sup>(96)</sup>. Las fibras musculares lisas del EEI son algo más largas y el tejido conectivo que las rodea es más abundante que en el cuerpo esofágico <sup>(80)</sup>.

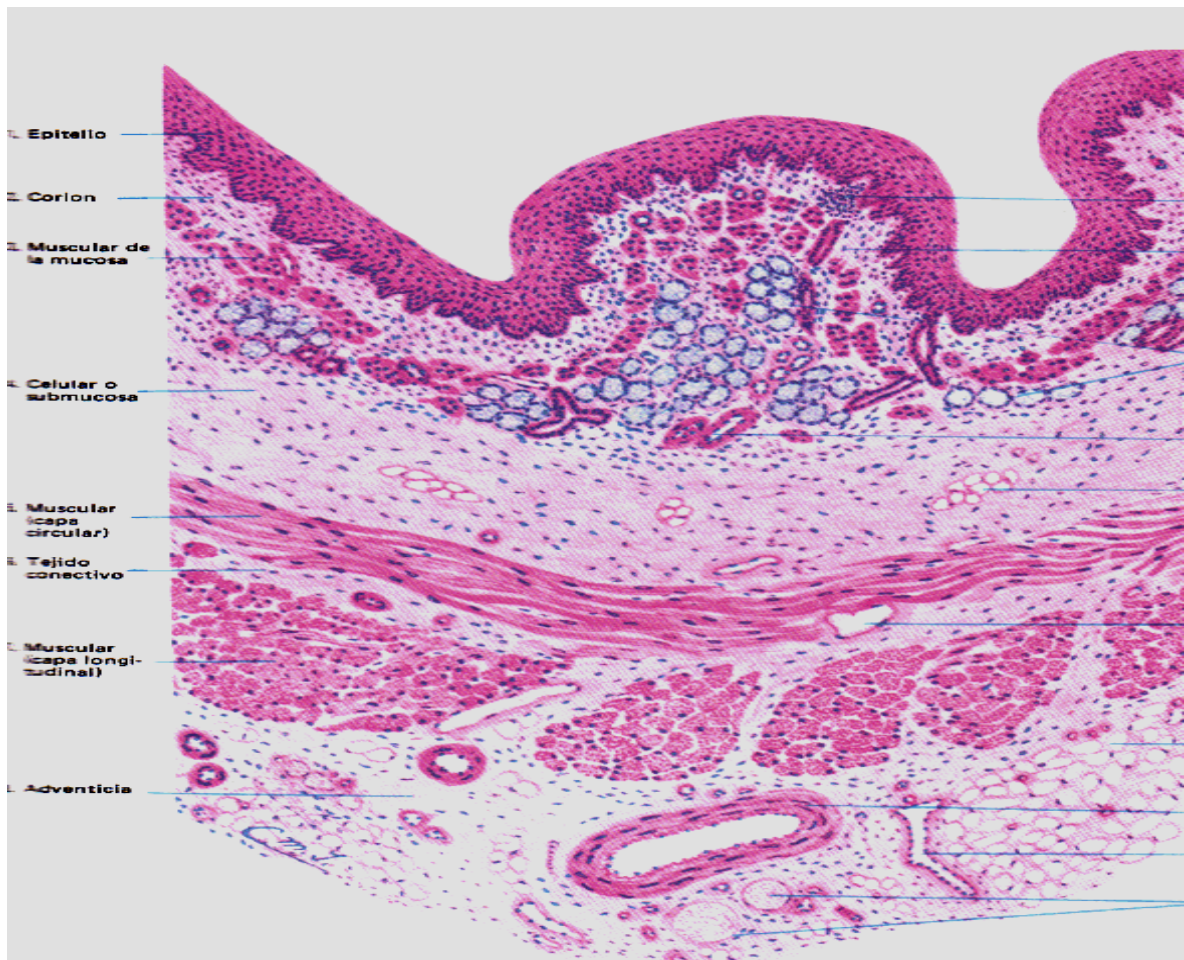


Figura 33: Histología de la pared esofágica

## **5.4. Inervación**

### **5.4.1. Inervación del esófago**

La compleja y rica inervación del esófago es lo que le permite la especialización y la alta coordinación de la función esofágica. La información sobre la situación (contenido y composición) de la luz esofágica debe integrarse con patrones reflejos de respuesta, fundamentalmente motora, preestablecidos y automáticos, que conduzcan a la “evacuación” de todo el material intraesofágico<sup>(91)</sup>.

Los estímulos esofágicos (fisiológicos y no fisiológicos) son reconocidos por receptores situados en la pared esofágica. Aunque existen receptores a múltiples estímulos, los mecanorreceptores son los más estudiados. Los mecanorreceptores vagales se localizan probablemente en la mucosa y responden a volúmenes de distensión fisiológicos, aunque pueden transmitir cierta información nociceptiva. Los mecanorreceptores espinales se localizan en la capa muscular y probablemente transmiten la mayor parte de la información nociceptiva. La existencia de quimiorreceptores mucosos sensibles al ácido es muy probable. Estos quimiorreceptores, junto a mecanorreceptores, son el punto de origen del reflejo esófagosalival: la estimulación ácida del esófago (potenciada por el volumen presente en la luz) induce un aumento reflejo del volumen de saliva, de su viscosidad y de su pH<sup>(97-99)</sup>.

La transmisión al sistema nervioso central (SNC) de la información de los receptores esofágicos se realiza a través del sistema simpático (cadena ganglionar torácica) y del sistema parasimpático (nervio vago). Las aferentes

simpáticas alcanzan la médula espinal desde la cadena torácica. Las aferentes vagales tienen el núcleo neuronal en el ganglio nodoso (ganglio vagal inferior) (que se localiza a nivel cervical) y sinaptan en el núcleo del tracto solitario (situado en el troncoencéfalo, junto con el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo). Las neuronas del NMDV son premotoras y sinaptan directamente en las motoneuronas del núcleo ambiguo. Las conexiones para esófago superior e inferior se solapan considerablemente, lo que sugiere una integración de la función y constituye el centro de la deglución<sup>(100, 101)</sup>.

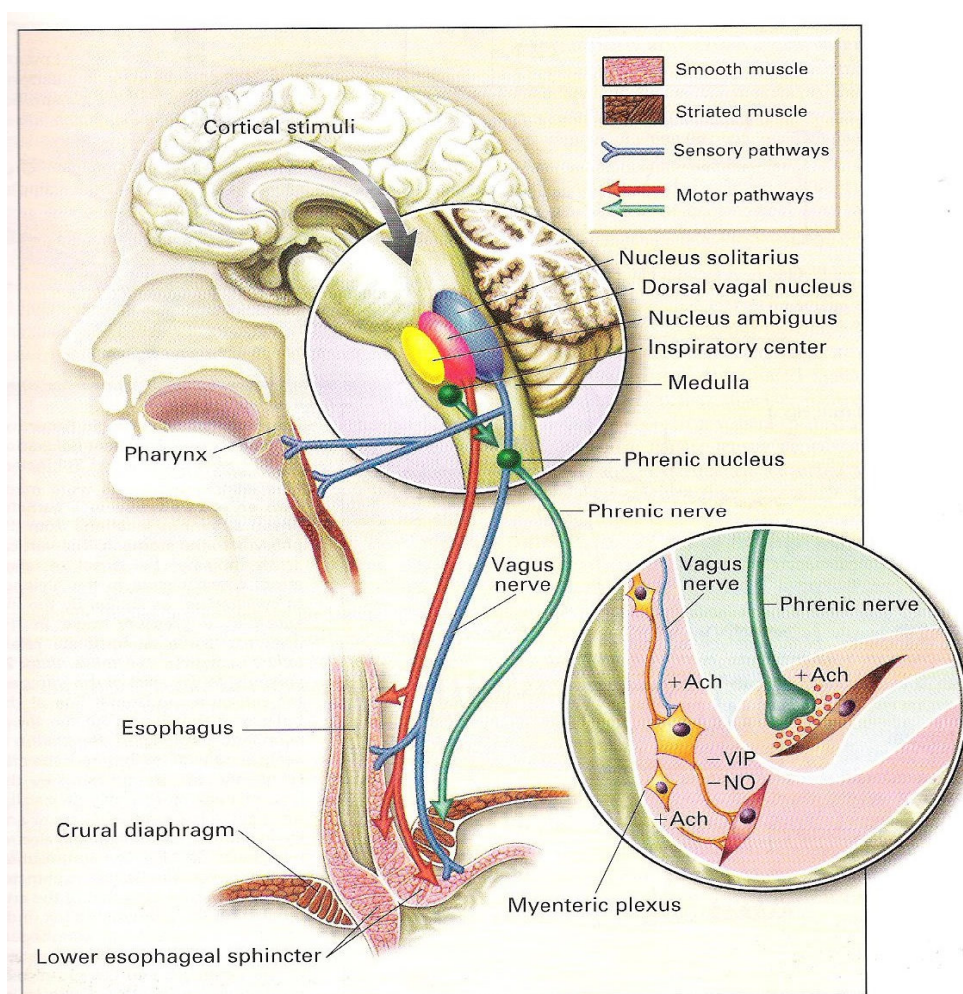
Las eferentes motoras centrales son conducidas desde estos núcleos vagales hasta el esófago por el nervio vago. Las fibras destinadas a la musculatura estriada son fibras somáticas colinérgicas que terminan en la placa neuromuscular, actuando a través de receptores nicotínicos. Las fibras destinadas a la musculatura lisa son también colinérgicas pero, a diferencia de las anteriores, terminan en los plexos neuronales intrínsecos del esófago actuando mediante receptores nicotínicos o muscarínicos.

La innervación intrínseca del esófago está constituida por dos plexos nerviosos (el plexo de Auerbach o mientérico y el plexo de Meissner o submucoso). Este plexo está constituido por dos redes neuronales claramente diferenciadas: una excitadora, de tipo colinérgico, responsable de la contracción del músculo y otra inhibidora, de tipo nitrérgico: mediada por el Óxido Nítrico (NO), responsable de la relajación del músculo.



### 5.4.2. Inervación de la UEG

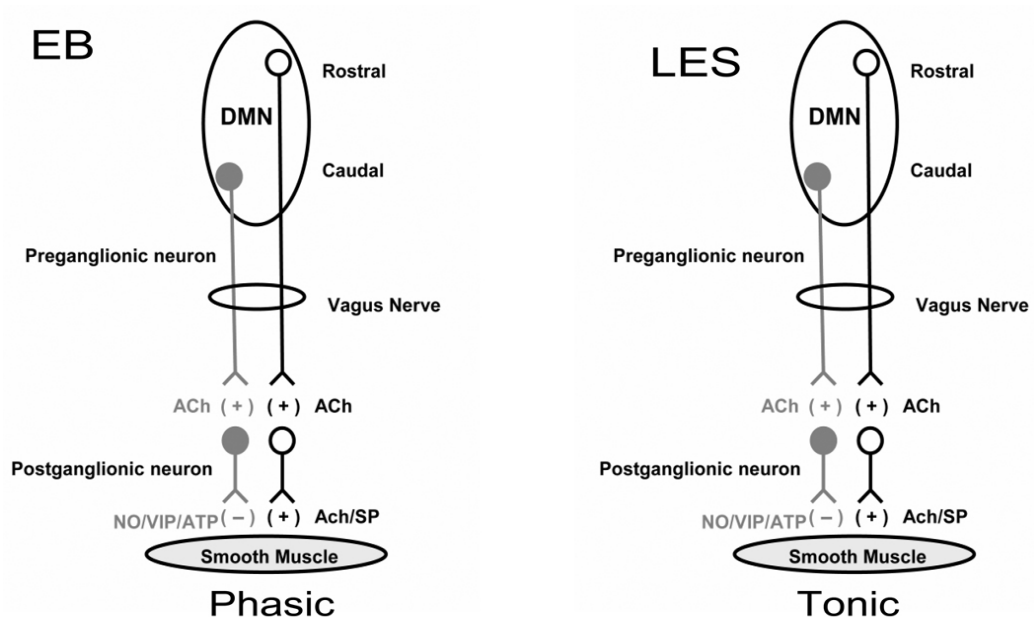
Como podemos observar en la Figura 34, donde se resume la inervación esofágica aplicada a nivel de la UEG, la peristalsis y la relajación del EEI inducidas por la deglución resultan de la excitación de receptores faríngeos. Los estímulos aferentes viajan al núcleo sensorial (núcleo solitario) (en color azul en el encuadre pequeño). Una serie de eventos programados desde el NMDV (en color rosa) y el núcleo ambiguo (en color amarillo) median la peristalsis y la relajación del EEI. Las fibras vagales eferentes comunican con las neuronas del plexo mientérico que median la relajación (encuadre grande).



**Figura 34: Vías neuronales del EEI y el diafragma crural (Mittal, NEJM. 1997)**  
**ACh: Acetilcolina, (+): efectos excitadores, (-): efectos inhibidores)**

Los neurotransmisores postgangliónicos son el NO y el VIP. La contracción del diafragma crural es controlada por el centro inspiratorio del cerebro y el núcleo del nervio frénico. El diafragma crural es innervado por los nervios frénicos derecho e izquierdo a través de receptores colinérgicos nicotínicos<sup>(64)</sup>.

Como señala Goyal y Chaudhury en su revisión de la fisiología de la motilidad esofágica normal: Rossiter et al investigaron si las vías vagales inhibitoras y excitadoras estaban representadas por diferentes neuronas preganglionares en el SNC y demostraron que las neuronas preganglionares inhibitoras y excitadoras estaban localizadas separadamente en la parte caudal y rostral respectivamente del NMDV (Figura 35)<sup>(102, 103)</sup>.



**Figura 35: Modelo de regulación del tono basal del EEL.**  
(EB: cuerpo esofágico. LES: Esfínter esofágico inferior) (Fuente: Goyal, JCG, 2008)

## **5.5. Control neuronal de la contractilidad de la UEG**

### **5.5.1. Control de la motilidad digestiva**

En el control de la motilidad digestiva intervienen: el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso propio del tubo digestivo o sistema nervioso entérico (SNE) y algunos péptidos hormonales. Se trata de un sistema de control jerarquizado en diferentes niveles que, aunque están estrechamente interrelacionados, mantienen un importante grado de autonomía.

El primer nivel, o control miógeno, lo ejerce la propia actividad eléctrica intrínseca de las células musculares lisas de la pared del tubo digestivo y está determinado por el ritmo eléctrico basal. El control neurógeno, segundo nivel, es el que ejercen, por una parte, las neuronas del plexo mientérico y, por otra, el SNC, que influye sobre estas neuronas. Existen dos niveles de control adicionales, endocrino y paracrino, que dependen de la acción de péptidos sintetizados en la proximidad de las células donde ejercen su acción (paracrino) o a distancia (endocrino) <sup>(104)</sup>.

Las Células Intersticiales de Cajal (CIC) se consideran responsables de la actividad contráctil espontánea de la musculatura intestinal, generando el ritmo eléctrico basal (REB) y actuando así de marcapasos, y probablemente actúan también como mecanorreceptores (transformando las fuerzas mecánicas en corrientes eléctricas) y participan en facilitar la propagación de los potenciales eléctricos en la neurotransmisión <sup>(105-110)</sup>. Aunque, según revisiones recientes, su papel como mecanorreceptores y/o transductores del estímulo neuronal a las células musculares lisas se ha puesto en duda <sup>(83, 111, 112)</sup>.

### 5.5.2. Control neuronal del EEI

El tono muscular del EEI es el resultado de mecanismos neurogénicos y miogénicos.

- El tono miogénico es mediado por cambios en los depósitos de calcio en las fibras musculares del esfínter <sup>(113)</sup>, lo que hace que las fibras musculares lisas circulares mantengan una actividad tónica espontánea, incluso cuando están aisladas <sup>(114)</sup>. Las proteínas contráctiles de las fibras musculares lisas del EEI son diferentes a las del cuerpo esofágico, lo que contribuye al comportamiento tónico del músculo esfinteriano <sup>(115)</sup>.

- Una gran parte del tono neurogénico es debido a la innervación colinérgica <sup>(116)</sup>, aunque otros neurotransmisores excitadores o inhibidores también están presentes a dicho nivel <sup>(64)</sup>.

La modulación del tono del EEI que ocurre con la actividad del Complejo Motor Migratorio (CMM) es mediada en gran parte a través del nervio vago <sup>(117)</sup>. La relajación del EEI inducida por la deglución es mediada a través del SNC (específicamente, el NMDV). Los estímulos eferentes llegan al EEI a través del nervio vago y el plexo mientérico.

El neurotransmisor presináptico es la Acetilcolina (ACh), y los neurotransmisores postsinápticos son la ACh (y la Sustancia P) a nivel de las neuronas postganglionares excitadoras y el Óxido Nítrico (NO) en las neuronas postganglionares inhibitorias, aunque el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) también está presente en dichas neuronas inhibitorias. Es decir, las fibras vagales preganglionares procedentes del NDNV sinaptan con neuronas

postganglionares inhibitoras y excitadoras <sup>(118-121)</sup>, la excitación muscular es principalmente colinérgica, mientras que la inhibición es nitrérgica. La innervación nitrérgica y sus efectos son mayores en las fibras musculares lisas circulares del EEI. Las neuronas inhibitoras reciben estímulos del vago, del cuerpo esofágico y del *fundus* gástrico, y las células circulares y oblicuas del EEI son innervadas separadamente <sup>(121-124)</sup>. Las neuronas inhibitoras pueden ser activadas directamente por la serotonina <sup>(118)</sup> y por la colecistoquinina (CCK) <sup>(125-127)</sup>.

Parece que hay dos vías vagales para el EEI, una tónicamente activa y probablemente excitadora que ayuda a mantener el tono de reposo (esta actividad se interrumpe con las degluciones. La otra vía está habitualmente quiescente y se activa con la deglución, presumiblemente para estimular a las neuronas inhibitorias para relajar el EEI.

La innervación simpática del EEI llega desde el ganglio estrellado y desde la cadena simpática a través de los nervios espláncnicos tras pasar por el ganglio celíaco. Esta innervación excita el músculo directamente y a través de la liberación de ACh de las neuronas colinérgicas postganglionares y la inhibición de la innervación inhibitoria o colinérgica, todo ello mediante la activación de receptores alfa <sup>(128-130)</sup>.

### **5.5.3. Actividad motora funcional del EEI. Presión de reposo y relajación**

El EEI está tónicamente cerrado en reposo y mantiene una presión de reposo basal para evitar el RGE. Sin embargo debe relajarse y abrirse para permitir el paso del bolo alimentario del esófago al estómago, y para permitir el paso retrógrado con el eructo y el vómito. La relajación del EEI ocurre virtualmente con todas las degluciones, incluso si no hay peristalsis. Así mismo, la distensión del esófago y la peristalsis secundaria se asocian con relajación del EEI. Para apreciar el comportamiento funcional de la UEG, es necesario considerar las características funcionales del EEI y del diafragma<sup>(63)</sup>.

La presión basal o de reposo del EEI varía con el método de medición utilizado y con el ciclo respiratorio, y mantiene una presión media de 20 mmHg respecto a la presión gástrica<sup>(30)</sup>. El EEI se relaja con la deglución y su presión disminuye al cabo de 1-2,5 sg, y permanece baja durante 5 sg ó más, hasta la llegada de la contracción peristáltica esofágica y entonces se contrae secuencialmente y su presión aumenta de nuevo. Sin embargo, la apertura de la UEG depende de una combinación de factores: la presión intrabolo debida a la fuerza peristáltica y a la gravedad, el gradiente de presión abdominotorácico y la presión residual del EEI debido a su músculo liso, al diafragma y a la presión intraabdominal que rodea al esfínter. Las presiones son mayores a nivel del diafragma y aumentan con la inspiración<sup>(68, 131)</sup>.

Las fibras musculares lisas circulares del esófago distal y las oblicuas del estómago proximal que constituyen el EEI son funcionalmente diferentes en

muchos aspectos, lo que influye en la presión de reposo del EEI, en la respuesta a los estímulos nerviosos y en la respuesta a posibles fármacos. Las fibras circulares tienen un tono espontáneo significativo, mientras que las fibras oblicuas tienen poco tono pero son mucho más sensibles a la estimulación colinérgica que las circulares.

Así, la presión de reposo del EEI se mantiene gracias al tono miogénico de las fibras circulares por un lado y a la excitación colinérgica de las fibras oblicuas por otro. Y la relajación del EEI se consigue gracias a la liberación de NO por las neuronas postganglionares inhibitoras que actúa inhibiendo la contracción de las fibras circulares y gracias a la interrupción de la excitación colinérgica a nivel de las fibras oblicuas. Es decir, la innervación dominante de las fibras circulares es nitrérgica e inhibitora mientras que la de las fibras oblicuas es colinérgica y excitadora. Por lo tanto, un equilibrio entre la innervación inhibitora (nitrérgica) y excitadora (colinérgica) de ambos grupos musculares determina la presión del EEI en cualquier momento <sup>(63)</sup>.

Precisamente, la degeneración del plexo mientérico y la pérdida de neuronas que contienen NO a nivel del EEI, es el mecanismo por el cual se altera la relajación fisiológica del EEI y origina patologías como la acalasia y probablemente la OFUEG.

La capacidad para manipular farmacológicamente el equilibrio entre la innervación inhibitora (nitrérgica) y excitadora (colinérgica) de ambos grupos musculares del EEI tiene implicaciones clínicas y terapéuticas: aumentar la presión del EEI sería beneficioso en pacientes con RGE patológico, por

ejemplo con agonistas colinérgicos que actuarían sobre las fibras oblicuas <sup>(132)</sup>, mientras que disminuir el tono del EEI en trastornos en los que éste es hipertensivo o no se relaja adecuadamente (ej en la acalasia y en la OFUEG) , mediante fármacos dirigidos a actuar sobre las fibras circulares con calcio-antagonistas <sup>(133)</sup> o inhibidores de la fosfodiesterasa, como el sildenafil, que evitan la degradación del NO <sup>(134, 135)</sup>. La inyección de toxina botulínica para bajar la presión disminuyendo la liberación de ACh implicaría principalmente a las fibras oblicuas <sup>(136)</sup>. El mismo razonamiento puede aplicarse a las intervenciones quirúrgicas: quizá en pacientes con acalasia fuera suficiente cortar las fibras circulares y dejar intacta la actividad de las fibras oblicuas para proteger al paciente frente al RGE <sup>(137)</sup>.

Múltiples influencias, además de la respiración, afectan a la presión de reposo de la UEG: aumenta en posición de decúbito <sup>(138, 139)</sup>. Las presiones durante el ayuno son mayores durante la fase III del CMM y más bajas durante la fase I. La ingesta de alimentos se asocia frecuentemente a una caída en las presiones, debido en gran parte a la secreción de hormonas como la secretina y la CCK con la ingesta de grasas <sup>(140, 141)</sup>, o por la naturaleza de la comida misma o de sus componentes, como ocurre con el chocolate <sup>(142)</sup>, el alcohol <sup>(143)</sup> y la cafeína <sup>(144)</sup>. El consumo de tabaco disminuye la presión <sup>(145)</sup>, así como el embarazo debido en parte a la hormona progesterona <sup>(146)</sup>. El estrés psicológico puede también disminuir dicha presión. Muchas otras hormonas y neurotransmisores pueden alterar la presión del EEI (ver Tabla 5)



**Tabla 5: Efecto de hormonas y supuestos neurotransmisores en el EEI**

<b>AGENTE</b>	<b>EFEECTO</b>
Bombesina	Contracción (Libera NE de neuronas adrenérgicos)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	Relajación
Colecistoquinina	Bifásica (La inhibición anula la excitación, causa excitación paradógica en pacientes con acalasia)
Dopamina	Relajación (D2) Contracción (D1)
Galanina	Contracción
Polipéptido inhibidor gástrico	Relajación
Gastrina	Contracción
Glucagón	Relajación (Libera CA de la médula adrenal)
Histamina	Contracción
Motilina	Contracción
Neurotensina	Contracción
Oxido Nítrico	Relajación
Polipéptido pancreático	Contracción
PGF 2 $\alpha$	Contracción
PGF 1,2	Relajación
Progesterona	Relajación
Secretina	Relajación
Serotonina	Contracción
Somatostatina	Contracción
Sustancia P	Contracción
VIP	Relajación

Múltiples medicaciones también pueden alterar la presión del EEI, como son los fármacos anticolinérgicos, los agonistas  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos, los nitratos,

los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, los bloqueantes de los canales de calcio y ciertas prostaglandinas, que pueden predisponer al RGE, y también pueden utilizarse terapéuticamente debido a dichos efectos <sup>(147)</sup>.

El EEI también se relaja independientemente de las degluciones, como ocurre en las Relajaciones Transitorias del EEI (RTEEI) y con los eructos, las náuseas y los vómitos. Las RTEEI ocurren principalmente en el periodo postprandial, atribuidas a un reflejo vagal iniciado por la distensión gástrica <sup>(148, 149)</sup>. Las RTEEI son mediadas a nivel central en el GPD cerebral, en respuesta a estímulos procedentes del estómago, del esófago, de la faringe o laringe, y del DC. La señal eferente es conducida entonces a través del vago para producir relajación del EEI y a través de los nervios frénicos para relajar el DC <sup>(73)</sup>.

#### **5.5.4. Control neuronal del diafragma**

El diafragma crural, como el resto del diafragma, es innervado por los nervios frénicos, tanto derecho como izquierdo. La actividad inspiratoria espontánea del diafragma crural es debida a la actividad de las neuronas inspiratorias cuyos cuerpos celulares se localizan en el cerebro <sup>(150)</sup>. Esta actividad es transmitida al núcleo del nervio frénico, localizado en la médula espinal cervical. El control voluntario del diafragma se origina en las neuronas corticales. El diafragma crural se contrae una fracción de segundo antes que el diafragma costal, lo cual puede ser fisiológicamente importante en relación con su función como barrera antirreflujo <sup>(151)</sup>.

Mecanismos sensoriales en el esófago pueden mediar una relajación refleja del diafragma. La distensión esofágica y la deglución inducen relajación

del EEI e inhibición selectiva del diafragma crural <sup>(152)</sup>. La relajación transitoria del EEI, el principal mecanismo del RGE, también se asocia con inhibición simultánea del EEI y del DC <sup>(153, 154)</sup>.

#### **5.5.5. Importancia fisiológica de los dos mecanismos esfinterianos de la UEG**

La importancia de la existencia de dos mecanismos esfinterianos a nivel de la UEG radica según Mittal <sup>(64)</sup> en la observación de que el gradiente de presión entre el esófago y el estómago está constantemente cambiando, y la UEG debe adaptarse continuamente a estos cambios mediante la contracción de uno o ambos esfínteres.

Al final de la espiración, el gradiente de presión entre esófago y estómago es de 4 a 6 mmHg. Por lo tanto, una presión normal del EEI (de 10 a 35 mmHg) es suficiente para contrarrestar este gradiente. Durante la actividad del CMM es importante la contracción del EEI para contrarrestar la contracción gástrica.

Los cambios en la presión del tórax y abdomen debidas a la contracción de los músculos inspiratorios y de la pared abdominal induce cambios de presión en el esófago y el estómago: la contracción de los músculos inspiratorios disminuye la presión intraesofágica y la contracción de los músculos de la pared abdominal aumenta la presión gástrica (todo lo cual aumenta el gradiente en favor del RGE). Al mismo tiempo, la rápida contracción refleja del DC aumenta la presión de la UEG contrarrestando dicho gradiente <sup>(64)</sup>.

## 6. LA VALORACIÓN MANOMÉTRICA DE LA UEG

La valoración de la UEG es uno de los aspectos más desafiantes de la manometría esofágica clínica, como señaló Kahrilas en una revisión en la que actualizó el conocimiento de la aplicación de la MAR y la TPE para el análisis de la UEG. Los sistemas de MC presentan muchas limitaciones para dicha valoración. La MAR con análisis de la Topografía de la Presión Esofágica (TPE) nos aporta una tecnología suficientemente robusta como para conseguir un registro dinámico de la actividad contráctil dentro de la UEG con una buena exactitud así como con una buena resolución espacial. Aunque se han conseguido muchos logros en este terreno, aún se necesita mucho trabajo para explotar todo el potencial de la TPE para la caracterización clínica de la UEG<sup>(55)</sup>.

Así la Presión de Relajación Integrada (IRP) es el parámetro manométrico más robusto (apropiado) para diferenciar una relajación normal de la UEG de una alteración de la misma.

Se considera normal una IRP <15 mmHg. En un reciente artículo, publicado en Enero del 2014, Kessing et al estudian los valores normales de la IRP y otros parámetros manométricos con un sistema de MAR de perfusión hidroneumocapilar y realizan una validación con los obtenidos con un sistema de MAR de estado sólido y concluyen que no existen diferencias significativas entre ambos sistemas de medición<sup>(155)</sup>.

La alteración de la relajación de la UEG podría ocurrir no sólo en casos de acalasia sino también en todas las situaciones que cursan con OFUEG incluyendo la hernia de hiato en algunas ocasiones.

En un interesante artículo Gyawali mostró cómo la MAR también puede ayudarnos a diferenciar los diferentes tipos de obstrucción esofágica distal (mecánica o funcional) basándonos en la fuerza contráctil (medida a través de la DCI en los segmentos peristálticos esofágicos 2º y 3º de tal manera que el cociente entre la fuerza contráctil del S3 y la del S2 aumenta en pacientes con OF pero no en pacientes con obstrucción mecánica <sup>(156)</sup>.

En cuanto a la **morfología de la UEG**, la MAR nos permite distinguir 3 tipos de UEG basándonos en la separación entre el pico de presión máximo del EEI y del AD, según describió el grupo de Pandolfino (Figura 36) <sup>(157)</sup>:

1- UEG tipo I cuando existe un solapamiento completo entre el EEI y las CD (la separación entre ellos es  $<1\text{cm}$ ), moviéndose conjuntamente con los movimientos respiratorios.

2- UEG tipo II cuando la separación entre el EEI y las CD es leve pero discernible (entre 1 y 2 cm).

3- UEG tipo III cuando la separación entre ambos es  $>2\text{cm}$  (la UEG tipo III es el hallazgo manométrico que se corresponde con la presencia de hernia de hiato endoscópica o radiológica). A su vez podemos distinguir 2 subtipos de UEG tipo III, según que la localización del punto de inversión respiratoria (PIR) sea distal al EEI (UEG tipo IIIa) o proximal al EEI (UEG tipo IIIb) <sup>(55)</sup>.

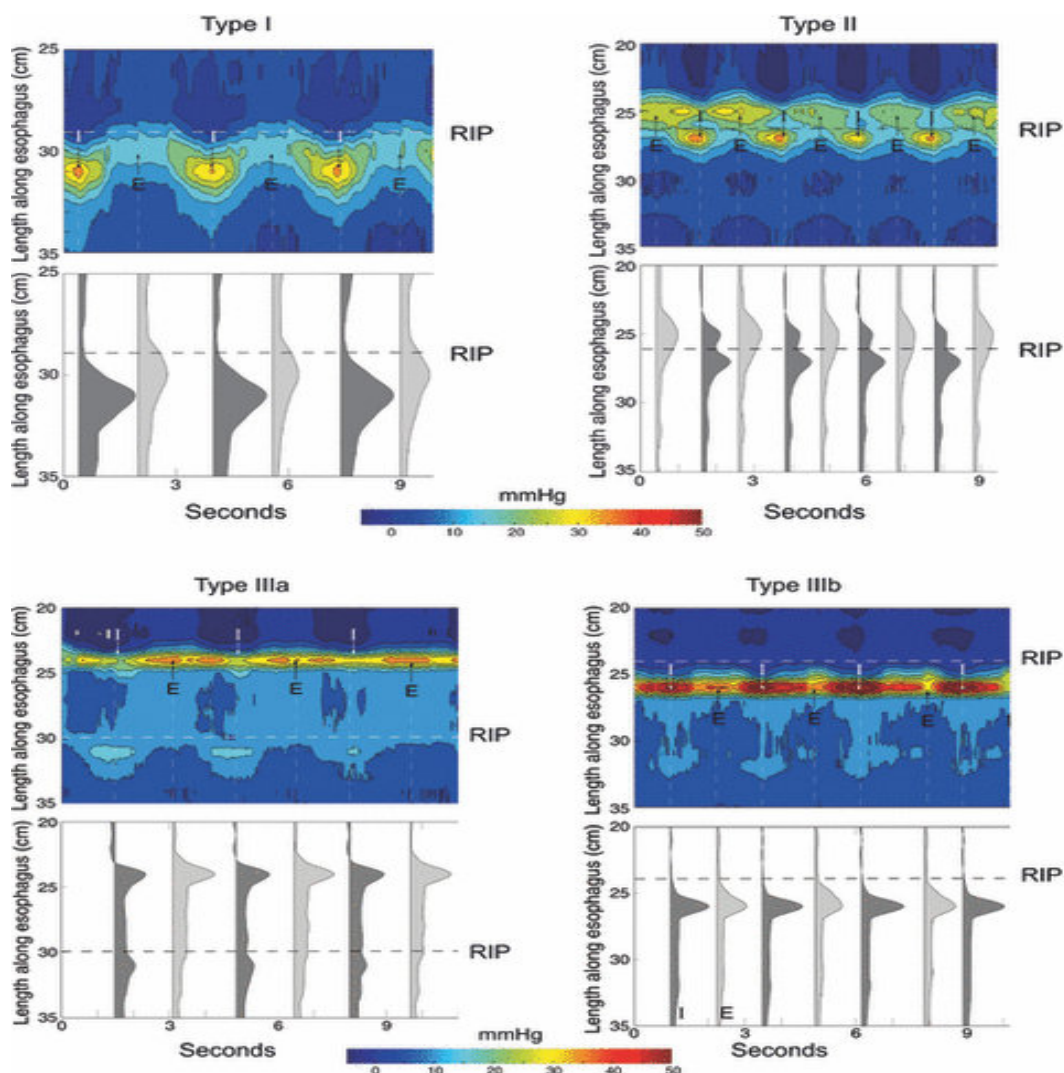


Figura 36: Morfología de la UEG.

## 7. ASPECTOS DESCONOCIDOS DE LA OFUEG

Respecto a la **sintomatología de la OFUEG**: En un estudio Scherer et al estudiaron 16 casos de OFUEG de tipo funcional detectadas entre 1000 MAR consecutivas y vieron que los síntomas clínicos dominantes más frecuentes de estos pacientes fueron disfagia (96%) y dolor torácico (42%) <sup>(53)</sup>. Sin embargo en el estudio de Galey sobre las variantes atípicas de acalasia sólo el 39% de los pacientes presentaban disfagia como síntoma principal (cifra significativamente menor a la de los pacientes con acalasia clásica),

presentando otros síntomas como dolor torácico, regurgitaciones, y pérdida de peso<sup>(56)</sup>.

Para el **tratamiento de la OFUEG** se ha recurrido a diferentes opciones: tratamiento farmacológico (Nitratos, Calcio-Antagonistas, Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, dosis bajas de antidepresivos,...), tratamiento endoscópico: dilatación neumática endoscópica, inyección de toxina botulínica en el EEI, miotomía endoscópica con la técnica POEM (Miotomía Endoscópica PerOral), y tratamiento quirúrgico con miotomía de Heller<sup>(53, 56, 158)</sup>. En el artículo de Scherer et al sólo los pacientes tratados quirúrgicamente respondieron al tratamiento<sup>(53)</sup>. En el estudio de Galey la mayoría de los pacientes no recibieron ningún tratamiento, sólo 8 de 31 fueron tratados: tres con nitroglicerina, Uno recibió toxina botulínica, y a los cuatro restantes se les realizó miotomía quirúrgica con alivio de la sintomatología<sup>(56)</sup>.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico, iniciado en el 2013, para estudiar la eficacia de la técnica POEM en pacientes con OFUEG, cuyos resultados no se conocerán hasta el 2015 (Mouen Khashab, Johns Hopkins University).

En cuanto al tratamiento con toxina botulínica: ya Miller et al en 1996 evaluaron el efecto de la inyección de toxina botulínica en el EEI en pacientes con trastornos motores esofágicos no acalásicos incluyendo pacientes con disfunción del EEI y concluyeron que mejoraba los síntomas en dichos pacientes, por lo que sugirieron que se podría considerar una opción terapéutica efectiva en algunos pacientes que no responden al tratamiento médico (convencional)<sup>(159)</sup>. Así mismo, en el 2011 Porter et al aplicaron dicho tratamiento a 36 pacientes con relajación incompleta del EEI y peristaltismo

preservado y concluyeron que la inyección intraesfinteriana de toxina botulínica en estos pacientes puede proporcionar un alivio sintomático duradero de la disfagia, aunque algunas características clínicas y algunos hallazgos manométricos pueden predecir una menor duración del efecto <sup>(160)</sup>.

Al ser la OFUEG una entidad clínica recientemente definida y descrita poco se conoce hasta la fecha respecto a su **incidencia y etiopatogenia** (quizá, como ocurre en la acalasia, sea debido a la pérdida de la función de las células ganglionares de los plexos mientéricos particularmente las neuronas inhibitoras <sup>(161-165)</sup>). Por otra parte, la recuperación de la peristalsis en algunos pacientes diagnosticados de acalasia tras la resolución de la obstrucción al flujo a nivel de la UEG plantea interrogantes acerca de la etiología de la acalasia <sup>(166-174)</sup> y de la posible relación entre esta enfermedad y la OFUEG. Así mismo, es escaso el conocimiento respecto a su **evolución a largo plazo** y respecto al **tratamiento más adecuado**, planteándonos muchos interrogantes cuando nos enfrentamos a este diagnóstico manométrico cada vez más frecuente. ¿Es la OFUEG una entidad clínica nueva?, ¿o es simplemente una manifestación de la imperfecta especificidad de las herramientas disponibles para cuantificar la relajación de la UEG? <sup>(53)</sup>.

Se necesitan estudios que profundicen en el conocimiento de esta entidad, de sus características clínicas y manométricas, así como de los factores que predicen una respuesta adecuada a tratamientos poco invasivos y con eficacia demostrada en este tipo de pacientes. Dicho conocimiento permitirá ofrecer un tratamiento más adecuado a estos pacientes y facilitará la toma de decisiones de los profesionales que atienden a estos pacientes.



## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La OFUEG es una entidad manométrica recientemente descrita gracias al gran desarrollo de la MAR que permite un estudio detallado de la UEG y la detección y caracterización de sus alteraciones motoras.

En la actualidad no se conocen suficientes datos de la naturaleza de esta entidad manométrica y es de gran importancia conocer si puede ser un estadio precoz de acalasia esofágica, un trastorno de hipercontractilidad o una variante de hernia de hiato con alteración de la relajación de la UEG.

Por este motivo nos planteamos el estudio en profundidad desde el punto de vista manométrico y clínico de esta nueva entidad, que sirva para sentar las bases del seguimiento a largo plazo que permita conocer cual es la mejor actitud a tomar con los pacientes tras realizar este diagnóstico manométrico.

Hasta la amplia utilización clínica de la MAR y de la nueva clasificación de los trastornos motores esofágicos estos pacientes, que presentaban un peristaltismo normal del cuerpo esofágico, quedaban sin diagnosticar como pacientes con trastorno motor esofágico, por lo que no existen grandes series de pacientes con esta alteración ni seguimiento de los mismos.

Por esta razón, se propone el presente trabajo de Tesis Doctoral mediante un estudio retrospectivo y prospectivo de pacientes con OFUEG, diagnosticados con MAR asociada a IIM, con los objetivos que se describen a continuación:

**\* PRIMERO:**

Describir las características manométricas, impedanciométricas y pHmétricas esofágicas de los pacientes diagnosticados de OFUEG mediante MAR-IIM y pHmetría esofágica de 24 horas, en la Unidad de Motilidad Digestiva del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid.

**\* SEGUNDO:**

Comparar los hallazgos manométricos e impedanciométricos de los pacientes con un grupo control de sujetos sanos.

**\* TERCERO:**

Establecer la posible relación entre los diferentes patrones manométricos, impedanciométricos y pHmétricas con las diferentes etiologías de la obstrucción y las características clínicas de estos pacientes.

**\* CUARTO:**

Evaluar la evolución de los síntomas de estos pacientes sin tratamiento específico sobre la OFUEG y los factores que influyen en dicha evolución.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. PACIENTES**

Se incluyeron de forma consecutiva, como casos, todos los pacientes mayores de 18 años, a los que se les detectó OFUEG (según los criterios de la Clasificación de Chicago) mediante MAR realizada en la Unidad de Motilidad Digestiva del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, desde Mayo del 2009 hasta Noviembre del 2013. Se revisaron todos los pacientes remitidos a la Unidad para estudio manométrico con MAR durante ese periodo. El Hospital Universitario de La Princesa atiende actualmente un área de 300.000 habitantes.

Todos los pacientes otorgaron el consentimiento informado para la realización de la MAR, así como para la realización del resto de exploraciones complementarias diagnósticas y terapéuticas (pHmetría, gastroscopia con toma de biopsias esofágicas, inyección de toxina botulínica en EEI, dilatación neumática endoscópica, ...) que requirieron como parte de la práctica clínica habitual.

Se incluyeron, como grupo control, a personas sin síntomas esofágicos ni patología del tracto digestivo superior que accedieron de forma voluntaria a la realización de MAR-IIM. Todos ellos otorgaron el consentimiento informado para la realización de la MAR-IIM.

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **Criterios de inclusión.**

Los pacientes cumplían los siguientes requisitos:

1. Diagnóstico manométrico de OFUEG según los criterios de la Clasificación de Chicago de los Trastornos Motores Esofágicos
2. Edad Mayor de 18 años
3. Firma del consentimiento informado.

Los controles cumplían los siguientes requisitos:

1. Ausencia de síntomas esofágicos y de patología del tracto digestivo superior
2. Edad mayor de 18 años
3. Firma del consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión.**

Fueron excluidos los pacientes y controles con las siguientes características:

1. Falta de colaboración
2. Negativa a firmar el consentimiento informado
3. Presencia de trastornos cardiorrespiratorios graves que impidan la realización de estudios manométricos.

### 3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo de una cohorte histórica para la descripción de los parámetros manométricos-impedanciométricos y pHmétricos de los pacientes con OFUEG y un estudio de la evolución clínica de estos pacientes.

Además, se realizó un estudio comparativo casos-control. Se documentaron en ambos grupos las características demográficas y clínicas. Se realizó MAR-IIM en todos los casos y controles y se compararon los resultados obtenidos en ambos grupos.

### 4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó:

1. Historia clínica: previamente a la realización de la MAR se cumplimenta un cuestionario donde quedan recogidos datos demográficos, una descripción detallada de los síntomas esofágicos, la evolución de la sintomatología, la edad en el momento de la exploración, los resultados de las exploraciones complementarias previas del tracto digestivo superior, etc. También se recogieron antecedentes medicoquirúrgicos del paciente, así como antecedentes familiares y tratamiento farmacológico que recibían (Anexo 1: Protocolo de valoración de síntomas esofágicos).

2. Exploraciones complementarias:

- Manometría esofágica de alta resolución asociada a Impedanciometría intraluminal multicanal para la inclusión en el estudio.

Además, se propuso a los pacientes la realización de las siguientes exploraciones complementarias cuando se consideraron indicadas de acuerdo a los criterios clínicos actuales basados en la evidencia científica que se tiene hasta la fecha y de acuerdo a la práctica clínica rutinaria:

- pH-metría esofágica de 24 h.
- Pruebas de imagen y/o gastroscopia con biopsias para descartar obstrucción mecánica o signos de esofagitis eosinofílica.

3. Seguimiento de su evolución en consultas o por vía telefónica, tanto de la evolución sintomática, como de la opción terapéutica elegida, como de la respuesta al tratamiento.

## 5. VARIABLES

Se recogieron las siguientes variables:

- Edad y sexo,
- Síntoma principal, motivo de solicitud de la MAR, incluyendo disfagia, dolor torácico no cardíaco, epigastralgia, síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitaciones), síntomas atípicos de ERGE (odinofagia, tos, disfonía,...).
- Síntomas totales (no excluyentes), pudiendo referir el paciente más de uno: disfagia, dolor torácico no cardíaco, epigastralgia, síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitaciones), síntomas atípicos de ERGE (odinofagia, tos, disfonía,...), otros.
- Tratamiento farmacológico/quirúrgico de tracto digestivo superior como Funduplicatura de Nissen, ...



- Hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos: hernia de hiato (tipo, longitud), esofagitis péptica, esofagitis eosinofílica, ...
- Hallazgos manométricos-impedanciométricos y pHmétricos: presión de reposo espiratoria media de la UEG, presión de reposo espiratoria media del EES, presión de relajación integrada, presión intrabolo, presurización, velocidad del frente contráctil, contractilidad distal integrada, alteraciones de la peristalsis (defectos peristálticos pequeños, defectos peristálticos grandes, ondas fallidas), latencia distal, tránsito esofágico completo o incompleto, puntuación de Demeester, RGE ácido patológico.
- Tipo de tratamiento específico sobre de la OFUEG y respuesta terapéutica.

## 5.1. Definición de las variables

**Disfagia:** percepción de dificultad para el transporte de los alimentos desde la boca hasta el estómago. Si es de origen esofágico puede estar causada por trastornos motores del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres.

**Pirosis:** es el síntoma principal de la ERGE, percibido como sensación de quemazón o ardor retroesternal, generalmente ascendente, que con frecuencia se irradia a epigastrio y a veces a la porción lateral del cuello.

**Regurgitación:** es el ascenso a la orofaringe de material refluido de procedencia esofágica o gastroduodenal. En la ERGE la regurgitación suele ser ácida con presencia de ácido en la boca sin náuseas ni esfuerzo de vómitos.

Se relaciona con los cambios posturales (decúbito supino o lateral) o el aumento de la presión intraabdominal.

**Dolor torácico de origen no cardiológico:** El dolor torácico esofágico se describe generalmente como sensación subesternal de compresión o quemazón que se irradia a la espalda, cuello mandíbula o brazos. Puede ser indistinguible clínicamente del dolor torácico de origen cardíaco.

**Esofagitis:** es un proceso inflamatorio agudo o crónico que afecta a la mucosa esofágica y presenta lesión anatomopatológica de cualquier etiología. Cuando es causada por reflujo gastroesofágico se denomina esofagitis por reflujo o péptica.

**Anillo de Schatzki:** también denominado anillo esofágico inferior que consiste en una formación circular que protruye hacia la luz esofágica localizada a nivel de la unión escamocolumnar esofágica, que presenta epitelio escamoso en su porción proximal y epitelio columnar en su vertiente distal, y que suelen ir acompañados de una pequeña hernia hiatal.

**Presión intrabolo:** resistencia al flujo esófago-gástrico definida por la presión visualizada en el segmento esofágico distal comprendido entre la UEG y el frente de la onda peristáltica a velocidad mayor de 8 cm/segundos.

**Presurización:** es el aumento de la presión dentro de la luz esofágica con valores superiores a 30 mmHg, que se visualizada con la TPE como

bandas verticales y que refleja el bloqueo entre ambos extremos (que pueden ser ambos esfínteres esofágicos o un esfínter esofágico y el contorno isobárico de la onda contráctil). La presurización puede ser "panesofágica" cuando dicho aumento de presión se extiende a la vez desde el EES hasta la UEG, o "compartimentalizada" cuando se extiende desde el contorno isobárico de la contracción esofágica hasta uno de sus esfínteres.

**Tránsito esofágico normal o completo:** cuando en una deglución la línea de impedanciometría, tras descender coincidiendo con la entrada del bolo en el segmento explorado, vuelve a incrementarse hacia la línea de base más de un 50% de su caída. El tránsito esofágico normal o completo se correlaciona con la salida del bolo en los estudios con videofluoroscopia<sup>(39, 42)</sup>. En un estudio con 42 voluntarios sanos a los que se les realizó MAR-IIM, se consideró normal un aclaramiento completo del bolo en al menos un 70% de las degluciones líquidas<sup>(44)</sup>. En caso contrario, el tránsito se considera alterado o incompleto.

**RGE ácido patológico:** cuando la pHmetría esofágica de 24 horas detecta un pH ácido (por debajo de 4) durante más del 4,2% del tiempo total del registro. La presencia de RGE ácido patológico se correlaciona con una **Puntuación de DeMeester** superior a 14,2<sup>(175)</sup>.

El resto de las variables manométricas están definidas en el apartado 4 de la Introducción.

## 6. EQUIPO UTILIZADO PARA LA MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN COMBINADA CON IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL

Para la realización de la MAR asociada a IIM estacionaria, se utilizó un sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad, formado por un depósito de agua bidestilada que se mantiene constantemente a alta presión (Figura 37) manteniendo un flujo a una velocidad constante de 0,6 ml/min; y se conecta a los transductores a través de tubos capilares que ofrecen una alta resistencia. El conjunto así formado ofrece un bajo flujo constante con mínima distensibilidad, lo que facilita la detección de cualquier cambio de presión en la luz esofágica por la diferencia en la resistencia al flujo.



**Figura 37: Bomba de infusión.**

La sonda esofágica de silicona utilizada (Figura 38), de 4 mm de diámetro externo, (que es la que se introduce en el esófago del paciente) dispone de 22 canales que se abren al exterior en orificios laterales (que actúan de sensores

manométricos) y están conectados en su extremo proximal a los transductores externos (que transforman las variaciones de presión en señales eléctricas) que a su vez están conectados a un sistema informático que transforma las señales eléctricas en registros gráficos y a un sistema de adquisición de datos computerizado para el análisis topográfico de los mismos. Los 22 orificios de salida de los canales de la sonda están orientados radialmente y separados entre sí 1 cm en las zonas correspondientes al registro de las presiones esfinterianas y 2 cm en el resto de zonas. Esta sonda también tiene incorporados 8 anillos metálicos detectores de impedancia que conforman 7 canales de impedanciometría. Los sensores manométricos distales quedan situados en estómago. Cada canal de manometría está perfundido mediante el sistema de infusión con agua bidestilada y conectado a un transductor externo.



**Figura 38: Sonda de MAR con IIM.**

De esta manera, cuando el orificio del capilar es ocluido (p. ej. por una contracción del músculo esofágico que aumenta la presión en la luz esofágica) la presión de agua dentro del capilar ejerce una fuerza que es transmitida al transductor externo. El transductor transforma el cambio de presión en señal eléctrica. Las señales eléctricas obtenidas, inicialmente de bajo voltaje, son

amplificadas, filtradas y digitalizadas mediante interconexión con un ordenador personal al que son enviadas. Los datos digitalizados son analizados por un software y representados en la pantalla del ordenador mediante un gráfico continuo espaciotemporal durante el estudio para asegurar la correcta colocación de la sonda de manometría y permitir resolver problemas técnicos en el momento del registro, y paralelamente la señal es registrada en un dispositivo de almacenamiento permitiendo el análisis tras la finalización de la prueba y la elaboración de informes. Este gráfico continuo espaciotemporal es fácilmente medido, interpretado de una forma rápida y fiable y almacenado (Sistema solar GI Manometry – Medical Measurement Systems- MMS) (Enschede, The Netherlands) (Figura 39)



**Figura 39: Equipo de perfusión hidroneumocapilar utilizado para realización de la MAR-IIM.**

## **7. PROTOCOLO UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA MAR-IIM**

Para la adecuada realización técnica de la MAR-IIM debemos incluir tres apartados:

- La preparación del equipo
- La preparación del paciente
- La introducción de la sonda y la realización de la exploración

### **7.1. Preparación del equipo**

Antes de realizar el estudio, es necesario preparar el equipo y calibrar el catéter. Inicialmente, se llena de agua bidestilada el reservorio de la bomba de infusión y se presuriza para mantener una presión constante que conduzca un flujo de agua a través de los capilares a los que está conectada. Se debe comprobar que la conexión de todos los capilares está abierta y que todos están profundamente (observando las gotitas de agua que salen por todos los orificios laterales de la sonda).

En la calibración se aplica una presión conocida a los transductores que se compara con la que aparece en la pantalla del ordenador. El sistema de perfusión hidroneumocapilar utilizado se calibra purgando el catéter con agua destilada como se ha señalado previamente e infundiéndola igualmente hacia los transductores. El cero se prueba sosteniendo el catéter de forma horizontal al mismo nivel de los transductores. Elevar el catéter de

forma horizontal 50 cm por encima del nivel de los transductores incrementa a 37 mmHg que podrá observarse en la pantalla, donde debemos comprobar que la presión aumenta de forma similar en todos los canales.

Antes de proceder a la intubación se debe comprobar el funcionamiento del equipo y de la sonda, y asegurarnos de que la presión es estable en todos los canales, en caso contrario se debe descartar que existan burbujas de aire residuales en los capilares o partículas que los obstruyan (si el agua utilizado no está adecuadamente filtrada) o fugas de agua por una conexión o un componente agrietado, o cambios en la presión del reservorio, y corregir el problema técnico en cuestión para poder realizar adecuadamente el registro.

## **7.2. Preparación del paciente**

Para la realización de la manometría el paciente debe acudir en ayunas de al menos 6 horas, para evitar la posibilidad de vómitos y aspiración durante la introducción de la sonda y para evitar además los efectos fisiológicos que sobre la presión del EEI tiene la presencia de comida en el estómago y en el intestino delgado. Si se sospecha acalasia, se puede recomendar una dieta líquida durante uno ó más días previos al procedimiento.

También se valorará si es necesario suprimir algunos fármacos 24-48 horas antes de la realización de la prueba, porque pueden alterar la función motora del esófago, como procinéticos, sedantes, calcioantagonistas, anticolinérgicos como los antidepresivos tricíclicos, nitritos, antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas opiáceos, loperamida y agonistas dopaminérgicos (ver Anexo 2).



El paciente es informado previamente de la prueba que se le va a realizar y se le explica lo que va a notar (y que va a poder respirar perfectamente con la sonda colocada en su esófago) y la gran importancia que tiene su colaboración para obtener un rendimiento adecuado de la misma. Esta información previa mejora su tolerancia y colaboración. Se debe recoger el consentimiento informado. Es por tanto importante que el paciente esté consciente para poder colaborar con el procedimiento. Cuando finalice el procedimiento puede realizar una vida normal, sin limitaciones debidas a la prueba recientemente realizada.

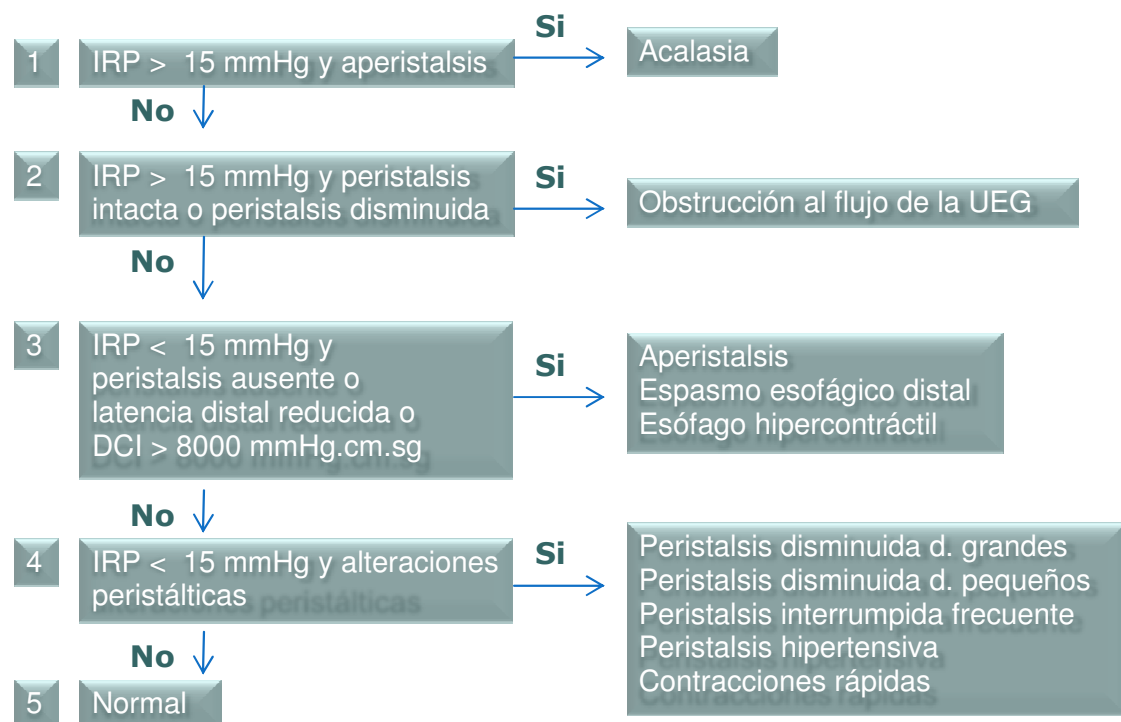
### **7.3. Introducción de la sonda y realización de la exploración**

Tras la preparación del equipo, la información al paciente y la realización de una breve entrevista clínica, se procede a la colocación de la sonda de registro. Para ello, con el paciente en sedestación, se introduce la sonda por una de las fosas nasales, y se indica al paciente que trague con el cuello flexionado y la barbilla dirigida al tórax, hasta que el extremo distal de la sonda queda situado en la cavidad gástrica. Así, los sensores son posicionados desde la hipofaringe hasta el estómago, con 3 sensores intragástricos. En ese momento el paciente se coloca en decúbito supino y se fija la sonda. Se recomienda esperar unos 5 minutos para conseguir la relajación del paciente antes de proceder al registro. Una vez que el paciente está relajado y consigue controlar las náuseas y las degluciones se puede iniciar el registro del comportamiento manométrico del esófago y sus esfínteres.

El protocolo de estudio incluye la realización de 10 degluciones líquidas de 5 ml de suero salino fisiológico (ssf) cada una, a intervalos de 30 sg. y el registro de la presión de reposo de los esfínteres esofágicos. Para el registro de esta presión de reposo espiratoria el paciente debe permanecer durante unos segundos en espiración forzada, sin tragar y sin respirar. Además se realiza el test de degluciones múltiples (más de 100 ml), que incrementan la sensibilidad diagnóstica en disfunción del EEI y otras causas de obstrucción estructural o funcional).

Tras finalizar el estudio se retira la sonda de manometría y, para evitar transmisión de infecciones o uso de sustancias nocivas, se procede a la desinfección de la misma siguiendo las indicaciones expresadas por el fabricante y las recomendaciones realizadas en el hospital bajo la supervisión del Servicio de Salud laboral y Medicina Preventiva respecto a la limpieza y mantenimiento regular de los equipos y de las sondas.

Finalmente se realiza el análisis e interpretación de los resultados registrados y se llega a un diagnóstico manométrico siguiendo el algoritmo de análisis recomendado en la clasificación de Chicago (Figura 40), para conseguir un análisis objetivo y reducir la variabilidad inter-observador, y se elabora un informe final en el que se recogen todos los parámetros manométricos relevantes y con la conclusión del estudio de manometría.



**Figura 40: Algoritmo de la Clasificación de Chicago (2012)**

## 8. ANALÍISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se ha realizado un análisis descriptivo tomando medidas de tendencia central: media y de dispersión: desviación estándar (DE), para las variables cuantitativas. Frecuencias y proporciones se han utilizado para describir las variables cualitativas.

Para la asociación de dos variables cuantitativas se ha realizado el coeficiente de correlación de Pearson si las variables seguían una distribución normal y en caso contrario, el coeficiente de correlación de Spearman. Se analizó el supuesto de normalidad para ello se utilizó el Test de Shapiro-Wilk.

Para la comparación de dos medias cuyas varianzas eran iguales se ha realizado el t test, cuando no se cumplía la hipótesis de homocedasticidad se utilizó el test de Wilcoxon. Para la comparación de más de dos medias cuyas varianzas eran homocedásticas se ha hecho una Anova y consecutivamente un test a posteriori (test de Tukey); para aquellas cuyas varianzas eran heterocedásticas se ha realizado el test de Kruskal-Wallis.

Se ha analizado el supuesto de homocedasticidad en el caso de comparación de medias, para ello se ha utilizado el test de Levene, el resto de supuestos no se han estudiado al tratarse de técnicas estadísticas robustas para estas violaciones en los test utilizados.

Se ha evaluado la asociación entre variables cualitativas comparando proporciones con la prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de las celdas de las tablas de contingencia tuvieran valores esperados menores de 5.

Se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística para estudiar los factores descriptivos que se asocian a persistencia de sintomatología entre los pacientes de nuestra muestra.

Todos los análisis estadísticos han sido realizados mediante el programa informático Stata v.13. Se ha utilizado un nivel de significación del 0,05.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES**

Este estudio de investigación y trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica.

Cada paciente fue informado de los riesgos y beneficios de las exploraciones. También se informó de la posibilidad de negarse a dichas exploraciones. Toda la información ha quedado reflejada en la historia clínica de cada paciente. Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los casos y controles estudiados (Anexo 2)

## **IV. RESULTADOS**

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se ha realizado un estudio histórico (retrospectivo y prospectivo) de un total de **50 individuos: 34 pacientes** diagnosticados de OFUEG mediante MAR seleccionados de un total de 962 MAR consecutivas realizadas desde Mayo del 2009 hasta Noviembre del 2013, aunque el 80% de estos pacientes, 27 de los 34, el 80%, fueron diagnosticados entre Enero del 2012 y Noviembre del 2013, y **16 controles** asintomáticos.

A todos los controles (16) y a todos los pacientes menos a uno (33) se les realizó MAR-IIM. A un paciente se le realizó MAR sin IIM. A todos los pacientes se les realizó además una prueba de imagen (estudio radiológico baritado esófago-gastro-duodenal) y/o endoscopia digestiva alta para investigar la presencia de obstrucción estructural. A 30 pacientes se les realizó además pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas. Todos los pacientes y controles firmaron el consentimiento informado para la realización de dichas pruebas.

Se compararon los resultados manométricos de los 16 controles con los de los 34 pacientes, así como los resultados impedanciométricos de los 16 controles con los de 33 pacientes, y se analizaron los datos pHmétricos de 30 pacientes, las características demográficas y clínicas de los 34 pacientes y la evolución clínica y terapéutica de 31 pacientes a los que se pudo realizar seguimiento evolutivo.

## 2. GRUPO DE PACIENTES

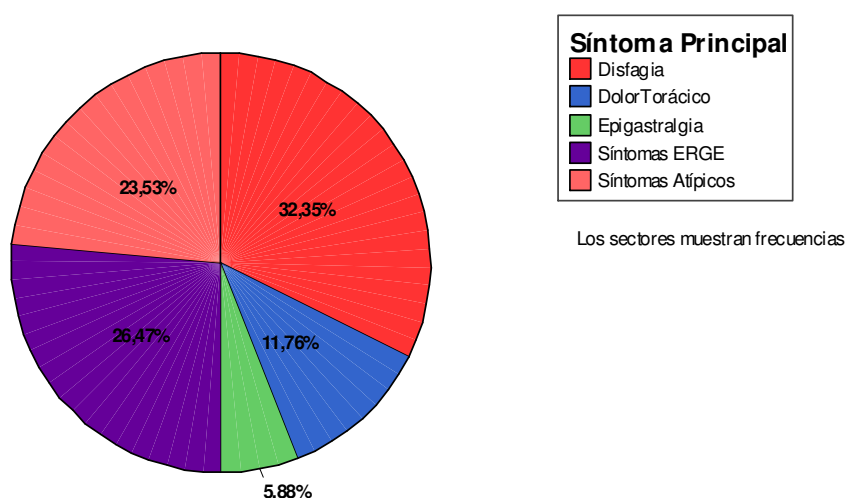
El estudio incluye 34 pacientes con OFUEG, diagnosticados mediante MAR según los criterios de la Clasificación de Chicago (2012).

### 2.1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con OFUEG

La edad media de los 34 pacientes con OFUEG fue de  $58,8 \pm 17,3$  años; de ellos 6 (17%) fueron hombres y 28 (82%) mujeres.

El síntoma principal referido por los pacientes y que motivó la solicitud de la MAR está recogido en la Figura 41. El síntoma principal más frecuente fue la disfagia, encontrado en 11 pacientes (32%), seguido en frecuencia por síntomas típicos de ERGE en 9 pacientes (26%) , síntomas atípicos de ERGE en 8 pacientes (24%) , dolor torácico en 4 pacientes (12%) y epigastralgia en 2 (6%).

**Distribución por síntoma principal**



**Figura 41: Distribución de pacientes por síntoma principal.**



Teniendo en cuenta no sólo el síntoma principal sino todos los síntomas referidos por los pacientes (no siendo excluyentes, es decir, pudiendo referir más de un síntoma cada paciente) se observó que referían algún síntoma típico de ERGE (pirosis y/o regurgitaciones) 25 pacientes (76%), algún grado de disfagia 24 pacientes (73%), epigastralgia 15 pacientes (44%), dolor torácico 14 pacientes (42%) y síntomas atípicos de ERGE 12 pacientes (36%). (Tabla 6)

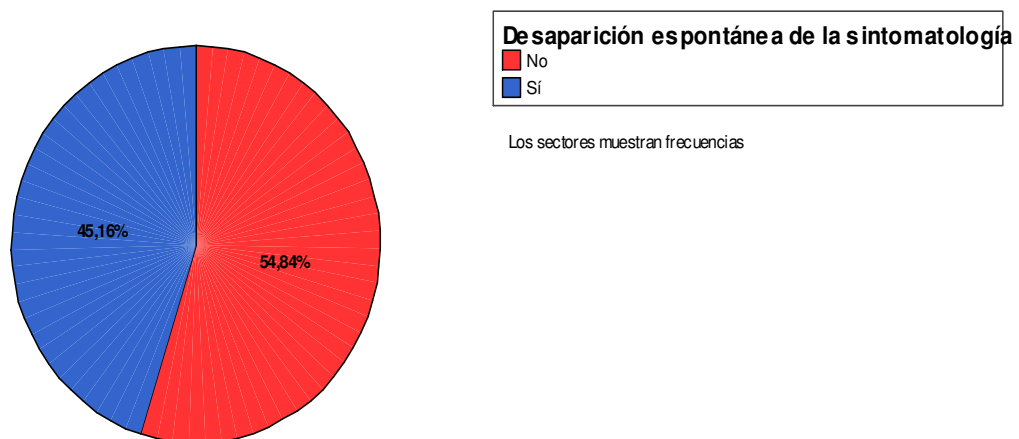
**Tabla 6: Características demográficas y clínicas de los pacientes con OFUEG**

<b>VARIABLE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad (Media/DE) (años)</b>	58,8	17,3
<b>Sexo Femenino (n/%)</b>	28	82
<b><u>Síntoma principal(%):</u></b>		
- Disfagia	11	32
- Dolor torácico	4	12
- Epigastralgia	2	6
- Síntomas típicos ERGE	9	26
- Síntomas atípicos ERGE	8	24
<b><u>Síntomas totales(%)</u></b>		
- DISFAGIA	24	73
- DOLOR TORÁCICO	14	42
- EPIGASTRALGIA	15	44
- SÍNTOMAS TÍPICOS ERGE	25	76
- SÍNTOMAS ATÍPICOS ERGE	12	36

## 2.2 Evolución clínica de los pacientes con OFUEG

Además, en el seguimiento evolutivo se observó que 14 pacientes (45%) presentaron desaparición espontánea de la sintomatología sin necesidad de tratamiento específico sobre la relajación de la UEG (Figura 42).

**Resolución espontánea de los síntomas en los pacientes**

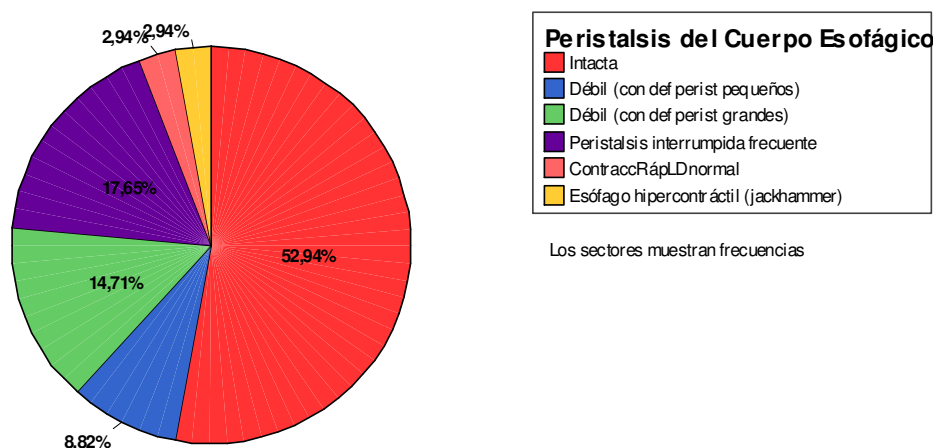


**Figura 42: Resolución espontánea de los síntomas en los pacientes**

## 2.3 Características manométricas-impedanciométricas de los pacientes con OFUEG

En el estudio manométrico realizado a los 34 pacientes se observó que más de la mitad de los pacientes: 18 (53%) presentaban peristalsis intacta del cuerpo esofágico y 16 pacientes (47%) presentaban peristalsis del cuerpo esofágico alterada (sin cumplir criterios de acalasia esofágica).

### Peristalsis del cuerpo esofágico en los pacientes

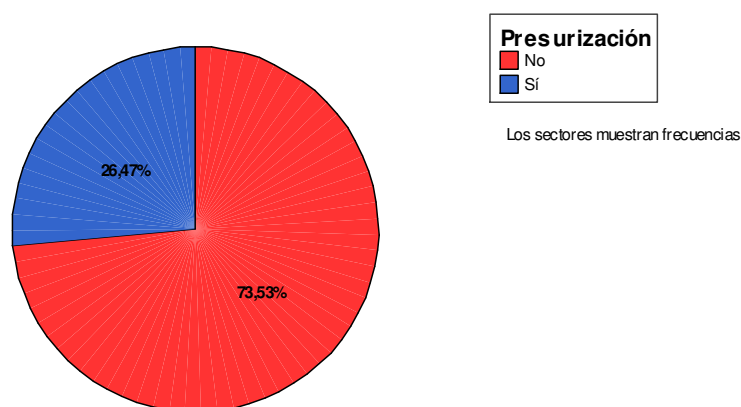


**Figura 43: Peristalsis del cuerpo esofágico en los pacientes.**

Entre las alteraciones peristálticas del cuerpo esofágico que encontramos en estos pacientes, la más frecuente fue: peristalsis interrumpida frecuente detectada en 6 pacientes (18%), seguida por peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes en 5 pacientes (15%) y peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños en 3 pacientes (9%). Además se detectó la presencia de contracciones rápidas con LD normal en un paciente aislado (3%) y esófago hipercontráctil (Jackhammer) en otro paciente (3%) (Figura 43).

Además se detectó presurización en 9 pacientes (26%), aunque la mayoría de los pacientes (25 pacientes, el 74%) presentaban presurización normal de la cavidad esofágica (Figura 44).

#### Presurización en los pacientes



**Figura 44:** Presurización de cuerpo esofágico en el grupo de pacientes.

La presión de reposo del EEI (media +/- desviación estándar) fue de  $39 \pm 17$  mmHg, y de  $75 \pm 38$  mmHg para el EES. De los 34 pacientes con OFUEG, en el 50% (17 pacientes) el EEI fue normotenso y en la otra mitad fue hipertenso. El EEI no fue hipotenso en ninguno de los pacientes tomando como valores de referencia normales entre 10 y 35 mmHg. El EES fue normotenso en 23 pacientes (67%), hipertenso en 7 (21%) e hipotenso en 4 (12%) tomando como valores de referencia normales entre 34 y 104 mmHg<sup>(176)</sup>.

La relajación del EEI fue incompleta en todos los pacientes ya que es criterio de inclusión, con unos valores de IRP de  $20,4 \pm 5,8$  mmHg<sup>(155)</sup>. La DCI que indica la fuerza, amplitud y duración de la contracción del cuerpo esofágico fue de  $1359 \pm 1480$  mmHg.s.cm. En el caso del paciente con esófago hipercontráctil (jackhammer) llegó a alcanzar los 8000 mmHg.sg.cm en algunas degluciones. La PIB fue de  $17 \pm 9$  mmHg, estando aumentada en los pacientes con presurización y siendo normal en el resto. La DL fue de  $7,3 \pm 1,6$  sg, estando ligeramente disminuida en 2 pacientes (6%) y la CFV fue de  $4,3 \pm 1,8$ , estando aumentada únicamente en un paciente (3%). En la Tabla 7 y la

Tabla 8 vemos los valores de estos parámetros manométricos cuantitativos y categóricos respectivamente.

**Tabla 7: Características manométricas de los pacientes (variables cuantitativas)**

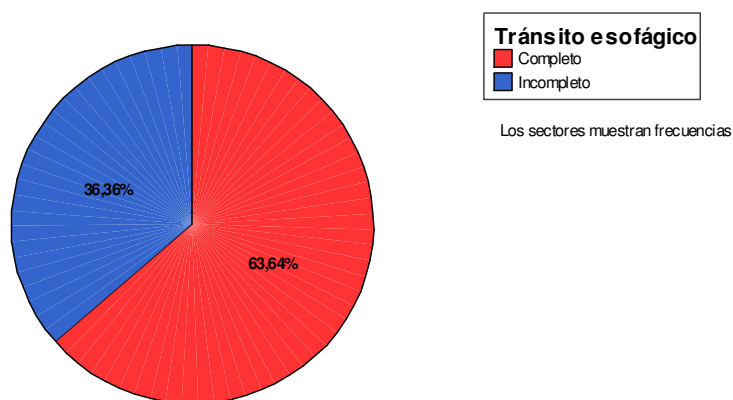
VARIABLE (unidades)	MEDIA	DE
Pr. Reposo del EEI (mmHg)	39	17
Pr.Reposo del EES (mmHg)	75	38
IRP (mmHg)	20,4	5,8
DCI (mmHg.s.cm)	1359	1480
PIB (mmHg)	17	9
DL (sg)	7,3	1,6
CFV (cm/sg)	4,3	1,8

**Tabla 8: Características manométricas de los pacientes (variables categóricas)**

VARIABLE	N	%
Peristalsis Intacta	18	53
Peristalsis alterada del cuerpo esofágico (sin cumplir criterios de acalasia)	16	47
Alteraciones peristálticas del cuerpo esofágico :		
- Disminuida (con defectos pequeños)	3	9
- Disminuida (con defectos grandes)	5	15
- Peristalsis interrumpida frecuente	6	18
- Contracciones Rápidas con LD normal	1	3
- Esófago hipercontráctil (jackhammer)	1	3
Presurización de cuerpo esofágico	9	26

En los 33 pacientes a los que se les realizó estudio MAR-IIM se comprobó que la mayoría de los pacientes tenían tránsito esofágico completo (64%) mientras que el 36% restante tenían tránsito esofágico incompleto (Figura 45). En cuanto a la media del porcentaje de degluciones con tránsito esofágico completo fue de 74% con una desviación estándar del 30%.

**Tránsito esofágico**

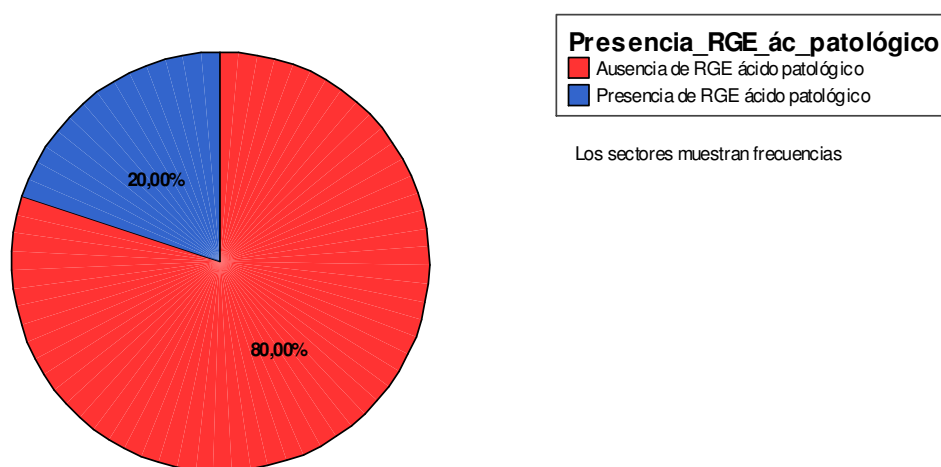


**Figura 45: Tránsito esofágico en el grupo de pacientes.**

## 2.4 Características pH-métricas de los pacientes con OFUEG

En los 30 pacientes a los que se les realizó pHmetría esofágica de 24 horas se detectó reflujo gastroesofágico ácido patológico únicamente en 6 pacientes (20%) (Figura 46), siendo la puntuación de DeMeester del total de pacientes de  $8.3 \pm 9.3$ .

**Exposición ácida**



**Figura 46: Exposición ácida en el grupo de pacientes.**

### 3. GRUPO DE CONTROLES

La edad media de los 16 controles asintomáticos fue de  $39 \pm 11,6$  años; de ellos 7 (44%) fueron hombres y 9 (56%) mujeres.

Sólo 2 sujetos (13%) del grupo control presentan alteraciones peristálticas, uno de ellos peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes y otro peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños, mientras que el 87% de los controles presentan peristalsis intacta del cuerpo esofágico. La presurización del cuerpo esofágico también está presente únicamente en 2 controles (13%),

La presión de reposo del EEI (media $\pm$ DE) del grupo control fue de  $27\pm 10$  mmHg, y de  $99\pm 46$  mmHg para el EES. El EEI fue normotenso en 13 sujetos (81%), hipertenso en 2 (13%) e hipotenso en 1 (6%) y el EES fue normotenso en 8 (50%) e hipertenso en otros 8 (50%). El EES no fue hipotenso en ninguno de los controles.

La IRP en el grupo control fue de  $8,7\pm 5,2$  mmHg. Respecto a este último parámetro cabe destacar que, en el grupo de controles asintomáticos, uno de los sujetos presentaba una IRP  $>15$  mmHg (concretamente 19 mmHg), con peristalsis intacta del cuerpo esofágica, cumpliendo por lo tanto criterios de OFUEG según la Clasificación de Chicago, a pesar de no presentar ninguna sintomatología sugestiva de patología del tracto digestivo superior.

La DCI presentó valores en el grupo control de  $961\pm 597$  mmHg.sg.cm y la PIB de  $11\pm 4$  mmHg. La DL ( $7,7\pm 1,6$  sg) y la CFV ( $4,2\pm 1,3$  cm/sg) presentaron valores normales en todos los controles, así como el tránsito del bolo a través del esófago que también fue normal en todos los controles.



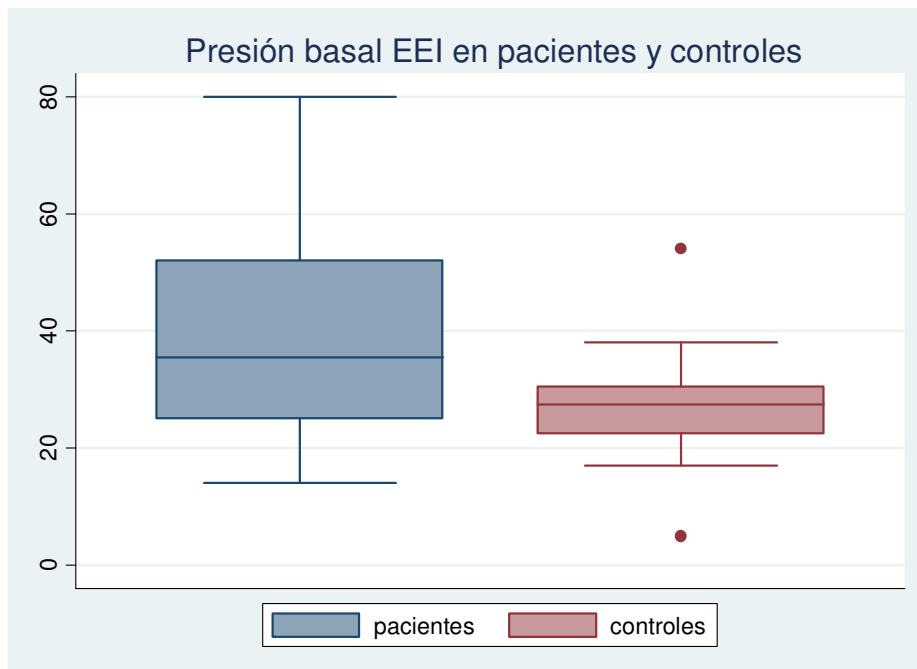
#### **4. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS MANOMÉTRICOS-IMPEDANCIOMÉTRICOS ENTRE PACIENTES Y CONTROLES**

Uno de los objetivos de este trabajo de investigación fue la comparación del grupo de pacientes con un grupo control de sujetos asintomáticos en cuanto a las características motoras del cuerpo esofágico y de ambos esfínteres esofágicos y en cuanto al tránsito esofágico del bolo, mediante MAR-IIM.

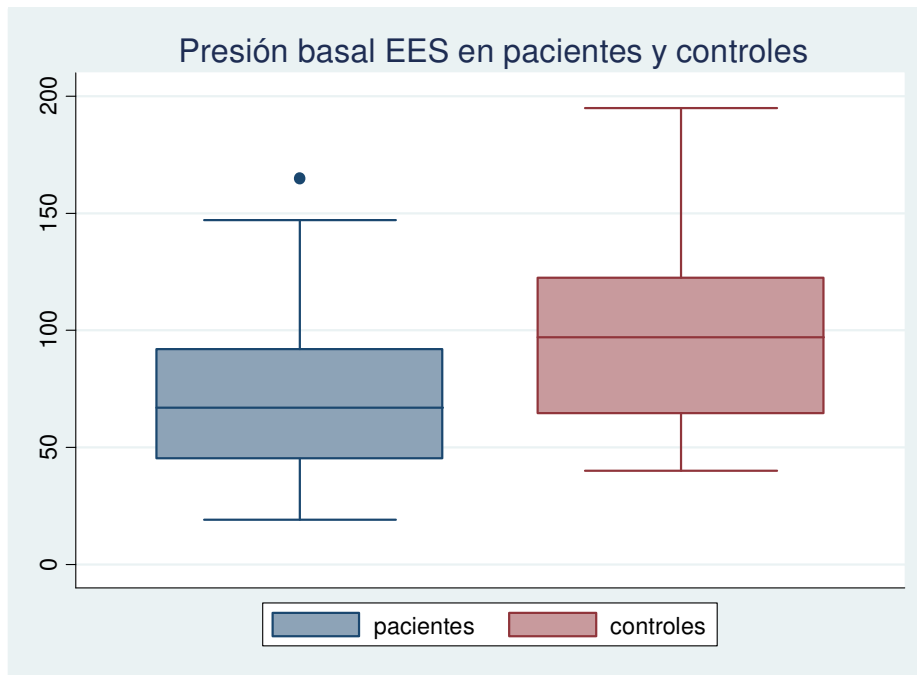
Al comparar los parámetros obtenidos observamos que, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes, en los que casi la mitad de ellos (el 47%) presentan alguna alteración de la peristalsis del cuerpo esofágico, en el grupo de controles sólo 2 sujetos (13%) presentan alteraciones peristálticas, uno de ellos peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes y otro peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños, mientras que el 87% de los controles presentaban peristalsis intacta del cuerpo esofágico frente al 53% de los pacientes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,02$ ).

Por otro lado, también se detectan diferencias en la presurización esofágica, que está presente en 9 pacientes (27%) y en 2 controles (13%), aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa ( $p= 0,46$ ).

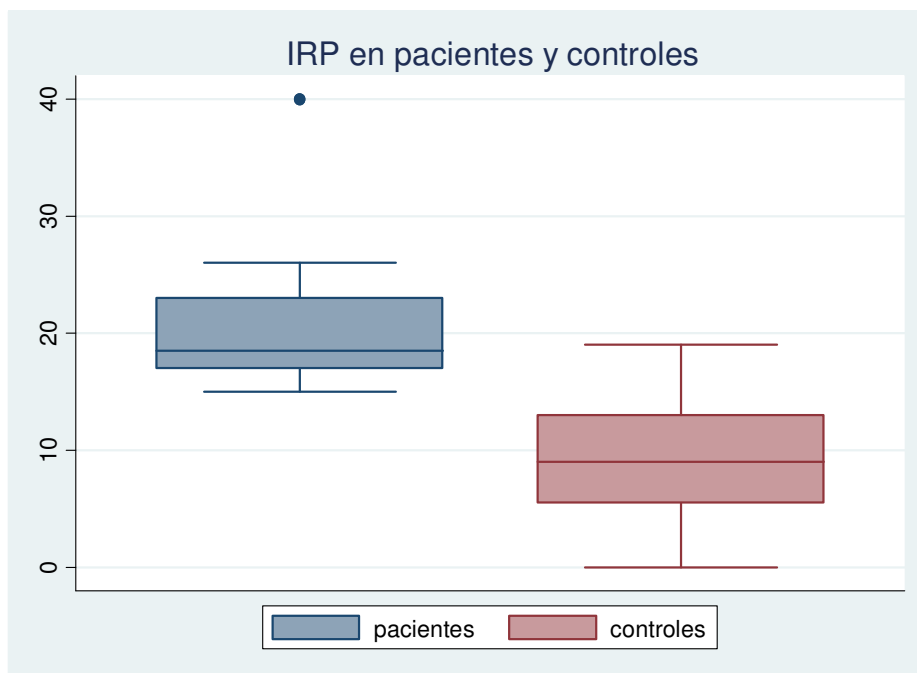
También se observan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en lo que se refiere a la presión de reposo del EEI, que es más elevada en el grupo de pacientes que en el grupo control (**p= 0,02**) (Figura 47), la Presión de reposo del EES, que, en cambio, es más elevada en el grupo de controles (**p= 0,04**) (Figura 48), la Presión Intrabolo que es más elevada en el grupo de pacientes (**p= 0,01**) y la IRP (**p= 0,0001**) (Figura 49).



**Figura 47: Presión basal del EEI en pacientes y controles (p= 0,02)**



**Figura 48: Presión basal del EES en pacientes y controles (p= 0,04)**



**Figura 49: IRP en pacientes y controles (p= 0,0001)**

Los resultados de estas comparaciones entre el grupo de pacientes y el grupo control aparecen en la Tabla 9 y la Tabla 10

**Tabla 9: Comparación de las características manométricas numéricas de ambos grupos (pacientes / control ) : media (desviación estándar)**

VARIABLE (unidades)	PACIENTES N: 34	CONTROL N: 16	P
Pr. Reposo del EEI (mmHg)	39 (17)	27 (10)	<b>0,02</b>
Pr.Reposo del EES (mmHg)	75 (38)	99,6 (46)	<b>0,04</b>
IRP (mmHg)	20,4 (5,8)	8,7 (5,2)	<b>0,0001</b>
DCI (mmHg.sg.cm)	1359 (1480)	961 (597)	0,30
PIB (mmHg)	17 (9)	11 (4)	<b>0,01</b>
DL (sg)	7,3 (1,6)	7,7 (1,6)	0,44
CFV (cm/sg)	4,3 (1,8)	4,2 (1,3)	0,75

**Tabla 10: Comparación de las características manométricas categóricas de ambos grupos (pacientes/control): n(%)**

VARIABLE	PACIENTES N: 34	CONTROL N: 16	P
Peristalsis Intacta n(%)	18 (53)	14 (87)	
Peristalsis alterada del cuerpo esofágico n(%)	16 (47)	2 (13)	<b>0,02</b>
Alteraciones peristálticas: n(%)			
- Disminuida (con defectos pequeños)	3 (9)	1 (6)	
- Disminuida (con defectos grandes)	5 (15)	1 (6)	
- Peristalsis interrumpida frecuente	6 (18)	0 (0)	
- Contracciones Rápidas con LD normal	1 (3)	0 (0)	
- Esófago hipercontráctil (jackhammer)	1 (3)	0 (0)	
Presurización del cuerpo esofágico n(%)	9 (26)	2 (13)	0,46

También hay que destacar las claras diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros impedanciométricos, es decir, en cuanto al tránsito del bolo a través del esófago, que es completo en todos los controles e incompleto en más de un tercio del grupo de pacientes ( $p= 0,005$ ) (Figura 50).

#### Distribución del tránsito esofágico en el grupo de pacientes y en el grupo de controles

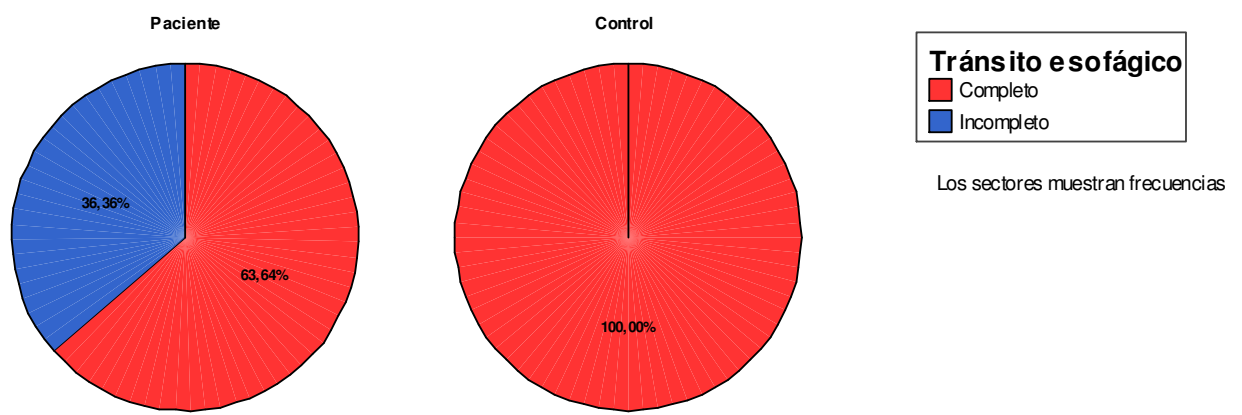


Figura 50: Tránsito esofágico en el grupo de pacientes y en el grupo de controles ( $p= 0,005$ )

## 5. ETIOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN EN EL GRUPO DE PACIENTES

De los 34 pacientes: en poco más de una cuarta parte: 9 (27%) se detectó obstrucción estructural, mientras que en la mayoría se descartó obstrucción estructural, por lo que se la consideró funcional: 25 (73%). Dentro de las etiologías estructurales, 3 pacientes presentaban Funduplicatura de Nissen (33%), 2 hernia de hiato (22%), otros 2 estenosis esofágica péptica benigna (22%), 1 membrana esofágica (11%) y 1 anillo de Schatzki (11%). No se detectó esofagitis eosinofílica en ninguno de los pacientes a los que se les biopsió la mucosa esofágica, como podemos ver en la Tabla 11.

**Tabla 11: Etiología de la Obstrucción en el grupo de pacientes**

ETIOLOGÍA	N	%
<b>Obstrucción funcional</b>	<b>25</b>	<b>73</b>
<b>Obstrucción estructural</b>	<b>9</b>	<b>27</b>
- Postoperatoria	3	33
- Hernia de hiato	2	22
- Estenosis esofágica péptica benigna	2	22
- Membrana esofágica	1	11
- Anillo de Schatzki	1	11
- Esofagitis eosinofílica	0	0

## 6. OPCIONES TERAPÉUTICAS ELEGIDAS POR LOS PACIENTES SOBRE LA OFUEG Y RESPUESTA

Más de la mitad de los pacientes seguidos (61%) optaron por la abstención terapéutica y refirieron desaparición de la sintomatología en el 90% de los casos sin necesidad de realizar ningún tratamiento específico sobre la OFUEG. De los que optaron por tratamiento farmacológico, la mitad respondieron favorablemente al tratamiento, pero la otra mitad no notaron mejoría o no toleraron los efectos secundarios, por lo que lo retiraron a pesar de la persistencia de la sintomatología. Todos los pacientes tratados con la inyección de toxina botulínica en el EEI, con dilatación neumática o con con reversión quirúrgica de la funduplicatura respondieron favorablemente al tratamiento (Tabla 12).

**Tabla 12: Opciones terapéuticas elegidas por los pacientes y respuesta al tto según la opción elegida.**

OPCIÓN TERAPÉUTICA	N	%	RESPUESTA N (%)
Abstención terapéutica	19	61	17 (90)
Farmacológico	6	19	3 (50)
Toxina botulínica en EEI	3	10	3 (100)
Dilatación endoscópica	2	7	2 (100)
Cirugía (reversión funduplicatura)	1	3	1 (100)

## 7. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE OBSTRUCCIÓN (ESTRUCTURAL/FUNCIONAL) Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANOMÉTRICAS, IMPEDANCIOMÉTRICAS, PH-MÉTRICAS Y LA OPCIÓN TERAPÉUTICA ELEGIDA

Destaca la presencia de disfagia en todos los pacientes (100%) con obstrucción estructural, lo cual es clínicamente y estadísticamente significativo ( $p= 0,03$ ), aunque sólo es el síntoma principal que motiva la solicitud de la MAR en el 56% de los pacientes.

El **dolor torácico** es el doble de frecuente en los pacientes con obstrucción estructural (67%) que en los pacientes con obstrucción funcional (33%), aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ( $p= 0,12$ ).

También hay que destacar que la desaparición de la sintomatología sin necesidad de tratamiento específico es más del doble de frecuente en pacientes que presentan obstrucción funcional (55%) que en los que presentan obstrucción estructural (22%), a pesar de que la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ( $p= 0,13$ ).

La Tabla 13 presenta la comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características clínicas

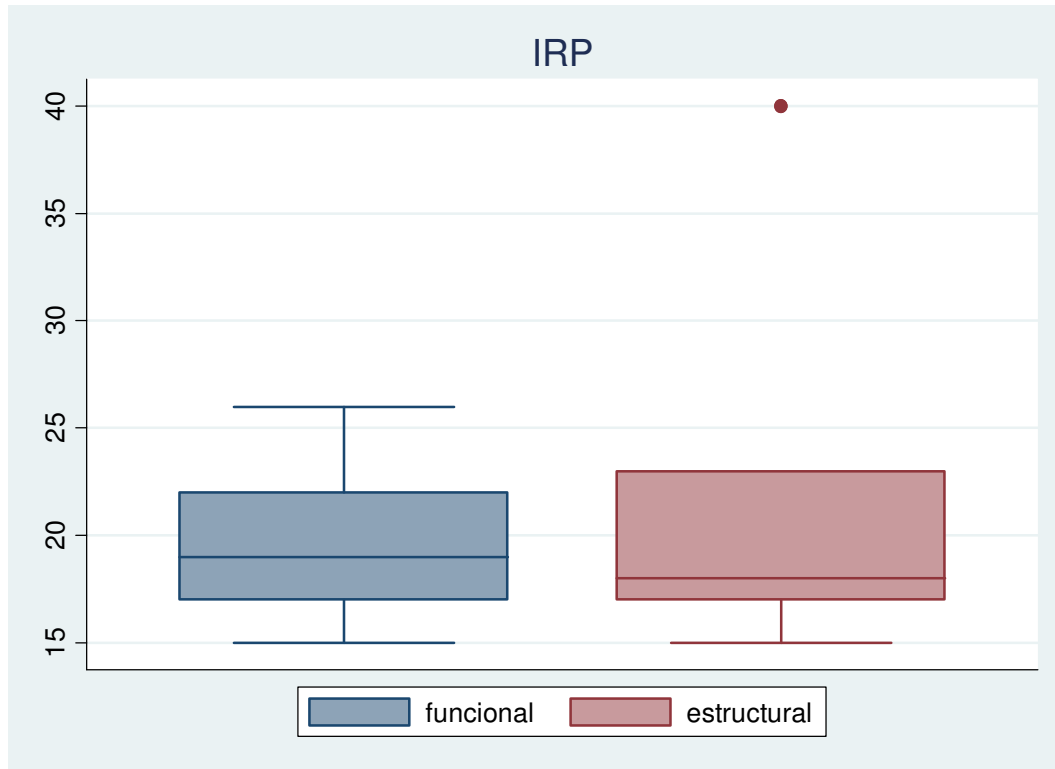


**Tabla 13: Comparación entre el tipo de Obstrucción (estructural/funcional) y las características demográficas, clínicas y evolutivas.**

TIPO DE OBSTRUCCIÓN	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	P
VARIABLE	(9)	(24)	
Edad (media (DE)) (años)	60.4 (18)	58,3 (17)	0,75
Sexo Femenino (n(%))	8 (89)	20 (83)	1,00
<b><u>Síntoma principal: n (%)</u></b>			0,47
- Disfagia (11)	5 (56)	6 (24)	
- Dolor torácico (4)	1 (11)	3 (12)	
- Epigastralgia (2)	0 (0)	2 (8)	
- Síntomas típicos ERGE (9)	1 (11)	8 (32)	
- Síntomas atípicos ERGE (8)	2 (22)	6 (24)	
<b><u>Síntomas totales(%)</u></b>			
- DISFAGIA (24)	9 (100)	15 (62.5)	<b>0,03</b>
- DOLOR TORACICO (14)	6 (66)	8 (33)	0,12
- EPIGASTRALGIA (15)	3 (33,3)	12 (50)	0.69
- SÍNTOMAS TÍPICOS ERGE (25)	7 (77,8)	18 (75)	1,00
- SÍNTOMAS ATÍPICOS ERGE (12)	3 (33,3)	9 (37,5)	1,00
Desaparición de sintomatología sin tratamiento de OFUEG (%) (14)	2 (22,2)	12 (54,5)	0,13

Respecto a la comparación de las características manométricas según el tipo de obstrucción, destaca una mayor **presión de reposo del EES** en los pacientes con obstrucción estructural: (100 +/-42,5 mmHg) frente a los pacientes con obstrucción funcional (65,6 +/-32 mmHg), existiendo significación estadística (**p= 0,01**) (Tabla 14) .

Por otra parte, aunque no se detecta una significación estadística ( $p=0,14$ ), sí destaca la diferencia entre la IRP media de ambos grupos, de tal manera que en pacientes con obstrucción estructural es de  $23 \pm 10$  mmHg y en los pacientes con obstrucción funcional es más baja:  $19,5 \pm 3,2$  mmHg, como se observa en la Figura 51



**Figura 51: IRP en obstrucción funcional y estructural ( $p=0,14$ )**

Tampoco se encuentra relación estadísticamente significativa ( $p=0,20$ ) entre el tipo de obstrucción y la presencia de presurización esofágica (Tabla 15) aunque es de reseñar que ésta afecta al 44% de los pacientes con obstrucción funcional y sólo al 20% de los pacientes con obstrucción estructural.

**Tabla 14: Comparación entre el tipo de Obstrucción (estructural/funcional) y las características manométricas cuantitativas (media (DE))**

TIPO DE OBSTRUCCIÓN	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	P
VARIABLE (unidades)	(9)	(25)	
Pr. Reposo del EEI (mmHg)	43 (19)	37 (17)	0,37
Pr.Reposo del EES (mmHg)	100 (42,5)	65.6 (32)	<b>0,01</b>
IRP (mmHg)	23 (10)	19.5 (3.2)	0,14
DCI (mmHg.s.cm)	971 (490)	1499 (1689)	0,36
PIB (mmHg)	19,8 (10)	15.47 (8)	0,21
DL (sg)	7,6 (1,8)	7.2 (1.6)	0,53
CFV (cm/sg)	3,7 (1)	4.6 (2)	0,20

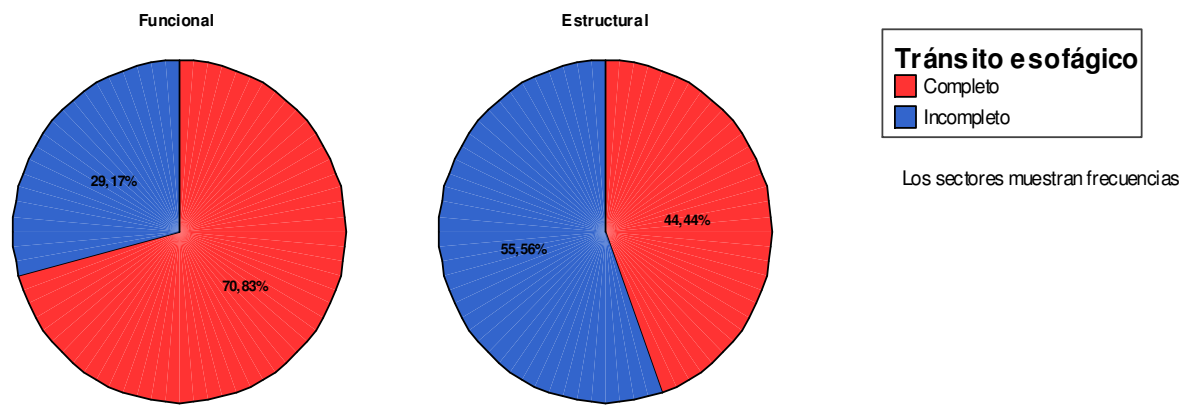
**Tabla 15: Comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características manométricas categóricas (n (%))**

TIPO DE OBSTRUCCIÓN	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	P
VARIABLE	(9)	(25)	
Peristalsis alterada del cuerpo esofágico	5 (55,6)	11 (44)	0,70
Presurización del cuerpo esofágico	4 (44,4)	5 (20)	0,20

En cuanto a la comparación del tipo de obstrucción con el tránsito del bolo alimentario al estómago, observamos que hay una diferencia estadísticamente significativa (**p= 0,03**) entre la media del porcentaje de degluciones con **tránsito esofágico** completo entre ambos grupos, que es del 56% (con una desviación estándar del 38%) en los pacientes con obstrucción estructural y del 81% (con una desviación estándar del 24%) en los pacientes con obstrucción funcional, y por lo tanto, se detecta tránsito esofágico completo

en el 44% de los pacientes con obstrucción estructural frente al 70% de los pacientes con obstrucción funcional (Figura 52)

**Distribución del tránsito esofágico según el tipo de obstrucción**



**Figura 52: Tránsito esofágico en los pacientes según el tipo de obstrucción**

En la comparación con las características pHmétricas (Tabla 16), aunque no llega a ser estadísticamente significativo, destaca que ninguno de los pacientes con obstrucción funcional presenta RGE ácido patológico, mientras que el 26% de los pacientes con obstrucción funcional sí lo presentan.

**Tabla 16: Comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características pHmétricas**

TIPO DE OBSTRUCCIÓN	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	P
VARIABLE	(7)	(23)	
Puntuación de DeMeester (media (DE))	3,4 (2,2)	9,9 (10,1)	0,10
Pacientes con RGE patológico (n (%))	0 (0)	6 (26)	0,29

Existe una relación estadísticamente muy significativa ( $p= 0.009$ ) entre la opción terapéutica elegida por el paciente frente a la OFUEG según que la obstrucción sea estructural (en cuyo caso los pacientes eligen generalmente opciones terapéuticas más invasivas) o **funcional** en cuyo caso predomina la elección de **abstención terapéutica** o de tratamiento farmacológico (Tabla 17).

**Tabla 17: Comparación entre el tipo de obstrucción (orgánica/funcional) y la opción terapéutica elegida frente a la OFUEG**

TIPO DE OBSTRUCCIÓN	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	P
OPCIÓN TERAPÉUTICA	(9)	(22)	<b>0.009</b>
Abstención terapéutica	4 (44)	15 (68)	
Farmacológico	0 (0)	6 (27)	
Toxina botulínica en EEI	2 (22)	1 (4,5)	
Dilatación endoscópica	2 (22)	0 (0)	
Cirugía (Reversión funduplicatura)	1 (11)	0 (0)	

## 8. RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y LOS PARÁMETROS MANOMÉTRICOS-IMPEDANCIOMÉTRICOS Y PH-MÉTRICOS

En cuanto al **síntoma principal** por el que es remitido el paciente para la realización de la MAR y los hallazgos manométricos (ver Tabla 18), destaca la relación clínica y estadísticamente significativa ( $p= 0,01$ ) con la **peristalsis alterada**, de tal manera que los pacientes remitidos por **síntomas típicos de ERGE** (pirosis y/o regurgitaciones) tienen peristalsis alterada en un porcentaje mucho mayor (89%) que los que son remitidos por otros motivos (el 50% de los remitidos por epigastralgia, el 45% de los remitidos por disfagia, el 25% de los

remitidos por dolor torácico, y el 12% de los remitidos por síntomas atípicos de ERGE),

También se observa una relación “casi” estadísticamente significativa ( $p= 0.06$ ) entre el DCI y el síntoma principal. Así, los pacientes remitidos por **dolor torácico** registran una **mayor DCI** que el resto de los pacientes.

**Tabla 18: Comparación entre los síntomas principales y los parámetros manométricos-impedanciométricos y pHmétricos de los pacientes**

SÍNTOMA PRINCIPAL VARIABLE	Disfagia	Dolor Torácico	Epigas- Tralgia	Sínt Típicos ERGE	Sínt Atípicos ERGE	P
Pr.R.EEI (m(DE))	45,2(21,7)	49,3 (9,3)	38,5(19)	28,2(10,4)	36,3(16,3)	0,17
Pr.R.EES(m(DE))	86(45)	81 (38)	76 (52)	67 (41)	65 (22)	0,74
IRP (m(DE))	23 (8)	19 (3,5)	20,5(5)	19 (4)	19 (3,3)	0,46
DCI (m(DE))	1037(726)	<u>3201(3547)</u>	912(439)	803(608)	1619(1045)	<b>0,06</b>
PIB (m(DE))	18 (9)	17 (9)	21 (13)	18 (10)	13 (8)	0,73
DL (m(DE))	7,7 (1,6)	7,6 (1,5)	7,8 (1,4)	7,2 (2,1)	6,7 (1,4)	0,73
CFV (m(DE))	4 (1)	4,2 (1,5)	8,7 (5,5)	4 (1,5)	3,8 (1)	0,39
Peristalsis alterada (n(%))	5 (45)	1 (25)	1(50)	<u>8 (89)</u>	1 (12,5)	<b>0,01</b>
Presurización(n(%))	3 (27)	1 (25)	1 (50)	3 (33)	1 (12,5)	0,84
%Degluciones TEC (m(DE))	66,8 (37)	85 (24)	100 (0)	62 (26)	88 (23)	0,30
Pactes con TEI(n(%))	5 (45)	1 (25)	0 (0)	5 (55)	1 (12,5)	0,36
DeMeester (m(DE))	2,8 (2,7)	15 (14,9)	3,7 (1.2)	10 (10.7)	9 (7.6)	0,23
RGE patológico(n(%))	0 (0)	2 (50)	0 (0)	2 (22)	2 (25)	0,36

Respecto a la comparación de los parámetros manométricos-impedanciométricos y pHmétricos con los síntomas totales referidos por los pacientes, y con la desaparición de la sintomatología con los (ver Tabla 19): se detectan diferencias estadísticamente significativas entre la **resolución de los síntomas** y el valor de la **Presión de reposo del EEI ( $p= 0,02$ )**, (de tal manera que: en los pacientes en los que no desaparece la sintomatología es de  $44,7 \pm 18$  mmHg, mientras que en los que sí desaparece la sintomatología dicha presión media es bastante más baja:  $30,7 \pm 14,6$  mmHg), así como con la **Presión de reposo del EES ( $p= 0,004$ )** (de tal manera que en los pacientes en los que no desaparece la sintomatología es de  $91,5 \pm 36,8$  mmHg, mientras que en los que sí desaparece la sintomatología dicha presión media también es bastante más baja:  $54,5 \pm 30,5$  mmHg)

Así mismo, destaca la relación entre algunos parámetros y los síntomas totales aunque no llegan a alcanzar significación estadística:

- La IRP es más elevada en pacientes que no refieren ningún síntoma típico de ERGE ( $24 \pm 7$ ) que en los que sí los refieren ( $19 \pm 5$ ) ( $p= 0,06$ ) y también en los pacientes que presentan persistencia de los síntomas ( $22 \pm 7$ ) que en los que los síntomas desaparecen espontáneamente ( $18 \pm 3$ ) ( $p= 0,15$ ).
- La PIB, igual que la IRP, también es más elevada en pacientes que no refieren ningún síntoma típico de ERGE ( $21 \pm 8$ ) que en los que sí los refieren ( $15 \pm 8$ ) ( $p= 0,08$ ).

**Tabla 19: Comparación entre los síntomas secundarios y los parámetros manométricos, impedanciométricos y pHmétricos (p)**

SÍNTOMAS TOTALES  VARIABLE	DISFAGIA	DOLOR TORÁCICO	EPIGAS- TRALGIA	SÍNT TÍPICOS ERGE	SÍNT ATÍPICO S ERGE	RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA SÍNTOMAS
Pr.R.EEI	0,36	0,96	0,44	0,19	0,89	<b>0,02</b>
Pr.R.EES	0,64	0,42	0,95	0,36	0,43	<b>0,004</b>
IRP	0,40	0,25	0,77	0,06	0,28	0,15
DCI	0,59	0,55	0,50	0,39	0,62	0,38
PIB	0,48	0,39	0,57	0,09	0,73	0,90
DL	0,89	0,58	0,06	0,86	0,35	0,72
CFV	0,07	0,13	0,69	0,28	0,37	0,35
Peristalsis alterada	1,00	0,30	1,00	0,24	0,14	0,15
Presurización	0,39	0,42	0,46	0,36	1,00	1,00
%Degluciones TEC	0,31	0,30	0,13	0,88	0,83	0,32
Pactes con TEI	0,43	0,72	0,16	1,00	0,72	0,15
DeMeester	0,98	0,33	0,86	0,45	0,93	0,75
RGE patológico	0,63	0,65	1,00	0,30	0,67	0,64

En ningún parámetro manométrico-impedanciométrico ni pHmétrico, se detectan diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el sexo.



## 9. OTRAS RELACIONES ENTRE VARIABLES

Comparando la IRP con otros parámetros manométricos (presión de reposos del EEI, PIB, DCI, peristaltismo del cuerpo esofágico o presurización), pHmétricos (Puntuación de DeMeester), o con la opción terapéutica sobre la OFUEG, vemos los siguientes resultados:

Se observa una correlación estadísticamente muy significativa (**p= 0,005**) entre la IRP y la Presión de reposo del EEI con signo positivo, lo que indica que a mayor valor de la IRP se asocia una Pr de reposo del EEI más alta. Sin embargo no se detecta relación estadísticamente significativa con la PIB (p= 0,24), ni con la DCI (p= 0,26), ni con la peristalsis intacta o alterada (p= 0,69), ni con la presencia o ausencia de presurización (p= 0,27), ni con la elección de alguna opción terapéutica sobre la OFUEG por parte del paciente (p= 0,20), ni con la puntuación de DeMeester (p= - 0,15), aunque en este último caso sí se acerca a la significación estadística con signo negativo, es decir, cuanto mayor es el valor de la IRP menor es la puntuación de DeMeester.

Finalmente, evaluando la relación de la “Desaparición de los síntomas” con el “Síntoma principal” por un lado y con los “Síntomas totales” por otro, nos llama poderosamente la atención y encontramos una relación estadísticamente muy significativa (**p= 0,01**) con el síntoma principal, de tal manera que según se aprecia en la Tabla 20 en pacientes remitidos por epigastralgia, síntomas típicos de ERGE y síntomas atípicos de ERGE, los síntomas se resuelven de forma espontánea con mucha mayor frecuencia (100%, 78% y 57% respectivamente), mientras **que en los remitidos por disfagia y dolor torácico es muy poco probable que los síntomas desaparezcan espontáneamente** (lo cual ocurre sólo en el 20% y el 0% respectivamente).

**Tabla 20: Relación entre la desaparición espontánea de la sintomatología y el síntoma principal en 31 pacientes seguidos (p=0.016)**

EVOLUCIÓN SINTOMATOLOGÍA  SÍNTOMA PRINCIPAL	DESAPARICIÓN ESPONTÁNEA DE LA SINTOMATOLOGÍA	PERSISTENCIA DE LA SINTOMATOLOGÍA
Disfagia (10)	2 (20%)	8 (80%)
Dolor torácico (4)	0 (0%)	4 (100%)
Epigastralgia (1)	1 (100%)	0 (0%)
Síntomas típicos de ERGE (9)	7 (78%)	2 (22%)
Síntomas atípicos de ERGE (7)	4 (57%)	3 (43%)

Con los síntomas totales se observa una relación estadísticamente significativa con el **DOLOR TORÁCICO** ( $p= 0,02$ ) y casi significativa con la DISFAGIA ( $p= 0,09$ ), en cambio, no con el resto de los síntomas: epigastralgia ( $p= 0,71$ ), síntomas típicos de ERGE ( $p= 0,66$ ) ni síntomas atípicos de ERGE ( $p= 0,44$ ).

En el análisis multivariante de regresión logística se observó que la combinación de variables que se asocian conjuntamente a la persistencia de la sintomatología en nuestra muestra son: presencia de disfagia o dolor torácico como síntoma principal, presión basal elevada del EES, peristalsis intacta del cuerpo esofágico y DCI elevada.

## **V. DISCUSIÓN**

La Obstrucción al Flujo de la Unión Esófagogástrica (OFUEG) se caracteriza por la falta de relajación de la Unión Esófagogástrica (UEG) con peristaltismo conservado del cuerpo esofágico <sup>(2, 5)</sup>. Esta entidad, en la que se centra este trabajo de investigación, ha sido recientemente definida gracias a la aplicación de la manometría de alta resolución (MAR) a la evaluación clínica de la motilidad esofágica en sustitución de la manometría convencional (MC), permitiendo un diagnóstico más preciso del tipo y gravedad de los trastornos motores del esófago <sup>(1)</sup>.

La valoración de la UEG es uno de los aspectos más desafiantes de la manometría esofágica clínica. Los sistemas de MC presentan muchas limitaciones para dicha valoración. La MAR con análisis de la Topografía de la Presión Esofágica (TPE) nos aporta una tecnología suficientemente robusta como para conseguir un registro dinámico de la actividad contráctil dentro de la UEG con una buena exactitud así como con una buena resolución espacial. Aunque se han conseguido muchos logros en este terreno, aún se necesita mucho trabajo para explotar todo el potencial de la TPE para la caracterización clínica de la UEG <sup>(55)</sup>.

La MAR y la Impedanciometría Intraluminal Multicanal (IIM) Esofágica son consideradas actualmente las mejores técnicas para evaluar los cambios de presión intraluminal producidos durante la deglución y el efecto de éstos sobre el tránsito del bolo alimentario <sup>(5, 15-20)</sup>.

La MAR no es en sí misma una nueva técnica de estudio de la motilidad esofágica, sino que representa una modificación de una técnica ya existente, y aplicando las nuevas tecnologías permite superar las limitaciones de la MC <sup>(17, 25-29)</sup>. La MAR se basa en el uso de múltiples puntos de registro de la presión esofágica que están muy próximos unos de otros (a diferencia de la MC que utilizaba pocos puntos de registro y muy separados entre sí) y para la representación de los datos obtenidos se utiliza una técnica denominada Topografía de Presión Esofágica que asigna diferentes colores a los diferentes valores de presión y lo representa mediante un mapa espacio-temporal de la actividad motora del cuerpo esofágico y de sus dos esfínteres al mismo tiempo, lo que permite al clínico una interpretación más fácil e intuitiva de estas exploraciones, además de ahorrar al paciente las molestias y el tiempo que implican las técnicas de retirada de la MC <sup>(23, 24)</sup>. Además, la MAR supone un avance con respecto a la MC ya que no se limita a la medición de presiones sino que evalúa la función esofágica al permitir establecer un vínculo objetivo entre la medición de las presiones y el movimiento del bolo esofágico. La MAR también mejora la detección de la dismotilidad focal <sup>(5, 32)</sup>.

Por todo ello, aunque la manometría esofágica se realiza en humanos desde principios de los años 50 del siglo pasado, permitiéndonos desde entonces un gran conocimiento de la función esofágica <sup>(4)</sup>, no ha sido hasta la utilización de nuevas tecnologías en la primera década de este siglo, gracias a la importante información adicional que proporcionan, cuando se ha podido elaborar la Clasificación de Chicago (a la que se realizó una primera aproximación en el 2008, siendo elaborada definitivamente, con criterios

claramente establecidos y definidos, en el 2011 y publicada en el 2012), la cual ha permitido la definición y el diagnóstico de esta nueva entidad. Previamente muchos de estos pacientes quedaban sin diagnosticar. Desde el 2012 la OFUEG es un diagnóstico cada vez más frecuente. Pero, al ser una entidad clínica recientemente definida y descrita, poco se conoce hasta la fecha respecto a su incidencia, su etiopatogenia, su historia natural, su evolución a largo plazo y respecto al tratamiento más adecuado, pues no existen hasta la fecha estudios de grandes series de pacientes con esta alteración ni seguimiento de los mismos a largo plazo.

En el presente estudio se ha incluido un grupo de 16 controles asintomáticos sin patología del tracto digestivo superior y un grupo de 34 pacientes diagnosticados de OFUEG mediante MAR según los criterios de la Clasificación de Chicago (2012).

La edad media de los pacientes fue de  $58 \pm 17$  años; siendo la mayoría mujeres (82%), resultados superponibles a los de otras series semejantes <sup>(177, 178)</sup>. Los síntomas principales que motivaron la solicitud de la MAR a estos pacientes fueron, por orden de frecuencia, la disfagia (32%), los síntomas típicos de ERGE (26%), los síntomas atípicos de ERGE (24%), el dolor torácico (12%) y la epigastralgia (6%). Siendo la frecuencia de la disfagia significativamente menor a la de los pacientes con acalasia clásica y semejante a la referida por Galey en un estudio sobre variantes de acalasia <sup>(56)</sup>. Pero, teniendo en cuenta no sólo el síntoma principal sino todos los síntomas referidos por los pacientes, se comprobó que referían algún grado de disfagia el 73% de los pacientes, y de dolor torácico el 42% de los pacientes, lo cual se

acerca más a los hallazgos de Scherer et al cuando estudiaron 16 casos de OFUEG de tipo funcional detectados entre 1000 MAR consecutivas <sup>(53)</sup>. Además presentaron algún síntoma típico de ERGE (pirosis y/o regurgitaciones) un alto porcentaje de los pacientes (76%), epigastralgia el 44% y síntomas atípicos de ERGE el 36% (aunque es difícil hacer comparaciones con muchos de los estudios previos porque son de antes del 2012, por lo que no siguen los mismos criterios diagnósticos de la Clasificación de Chicago).

Además en el seguimiento evolutivo llama especialmente la atención que el 45% de los pacientes presentaron desaparición de la sintomatología en algún momento de la evolución, o sintomatología intermitente, sin necesidad de tratamiento específico sobre la relajación de la UEG. Estos hallazgos concuerdan con los presentados por Okeke (Johns Hopkins University, Baltimore) en una reciente comunicación presentada en la Digestive Disease Week de Mayo del 2014 <sup>(178)</sup>, aunque no disponemos de muchos estudios de seguimiento de la evolución clínica de estos pacientes en la literatura para poder realizar comparaciones.

En cuanto a las características manométricas de los pacientes con OFUEG, se observó que más de la mitad de los pacientes, el 53%, presentaban peristalsis intacta del cuerpo esofágico, lo cual puede explicar las diferencias en la clínica y en la necesidad de tratamiento respecto a los pacientes con acalasia que describiremos posteriormente. El 47% restante presentaban peristalsis alterada del cuerpo esofágico (sin cumplir criterios de

acalasia esofágica), siendo dichas alteraciones por orden de frecuencia: peristalsis interrumpida frecuente, peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes, peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños, presencia de contracciones rápidas con DL normal en un paciente aislado y esófago hipercontráctil (jackhammer) en otro paciente. S. Roman y P. Kahrilas también encontraron casos en los que los trastornos motores espásticos esofágicos (tanto el espasmo esofágico difuso como el esófago hipercontráctil) pueden asociarse a OFUEG <sup>(158)</sup>, una asociación apoyada en modelos experimentales. Así, Mittal et al observaron hipertrofia del músculo esofágico e hiperexcitabilidad colocando ligaduras calibradas alrededor de la UEG en gatos <sup>(179)</sup>, y en humanos, se ha observado hipercontractilidad esofágica con la obstrucción estructural de la UEG inducida mediante funduplicatura o colocación de bandas gástricas <sup>(180)</sup>. Gyawali y Kushnir <sup>(156)</sup> también observaron que los pacientes con OFUEG presentaban un patrón característico de contracciones multipico con gran amplitud en esófago distal y con duración prolongada. Finalmente, como se ha definido previamente, la falta de relajación de la UEG asociada a contracciones prematuras constituye la acalasia vigorosa que es el tercer trastorno motor espástico esofágico <sup>(181)</sup>. Dada la relación entre la OFUEG y la hipercontractilidad, algunos autores han sugerido que los trastornos esofágicos espásticos podrían progresar a acalasia <sup>(182-184)</sup>, pero el porcentaje de pacientes que experimentan dicha progresión es tan pequeño que es posible que se tratara de un error diagnóstico del trastorno motor con la manometría convencional inicial o de seguimiento, la cual detectara una pseudorrelajación de la UEG secundaria al acortamiento esofágico. Por otra parte, no se conoce si la aperistalsis de los pacientes con



acalasia es debida a la alteración neurológica (igual que la falta de relajación del EEI) o es secundaria a la alteración del EEI. Estudios de recuperación del peristaltismo tras la miotomía de Heller <sup>(166, 168)</sup> y estudios que describen pseudoacalasia reversible tras la colocación laparoscópica de bandas gástricas ajustables <sup>(173, 174)</sup> nos llevan a plantearnos si la aperistalsis es secundaria a la alteración de la relajación del EEI, y en ese caso, quizá entre la OFUEG y la acalasia esofágica también pudieran existir formas de transición. El seguimiento clínico y manométrico de estos pacientes en el futuro puede aclarar esta cuestión. Entre nuestros pacientes, se detectó una progresión desde peristalsis disminuida con defectos peristálticos pequeños en tercio distal e IRP normal (9 mmHg) en una MAR previa realizada 3 años antes, a OFUEG con IRP elevada (16 mmHg), junto con peristalsis disminuida con defectos peristálticos grandes en tercio distal, en la última MAR.

Continuando con la evaluación de las características manométricas, en nuestros pacientes con OFUEG, se detectó presurización normal de la cavidad esofágica en la mayoría de los pacientes, el 74%, al igual que la PIB. La presión de reposo del EEI fue de  $38,7 \pm 17,4$  mmHg (siendo el EEI normotenso en la mitad de los pacientes e hipertenso en la otra mitad, en ninguno fue hipotenso), valores coincidentes con lo observado en otros estudios <sup>(53, 56)</sup> y la del EES fue de  $74,7 \pm 37,7$  mmHg, siendo normotenso en la mayoría de los pacientes. Al no encontrar estudios previos que analizaran este último dato, no podemos comparar. Lo mismo nos ocurre con la DCI, la PIB, la DL y la CFV que son normales en la gran mayoría de los pacientes.

La IRP fue de 20,4 +/- 5,8 mmHg, semejante a lo observado en otros estudios. El tránsito esofágico también fue completo en la mayoría (64%) de los pacientes y la exposición ácida fue normal en el 80%, a diferencia de otros estudios donde se observó exposición ácida patológica en el 40% <sup>(177)</sup>. Todo ésto justificaría que los síntomas de estos pacientes sean más leves y la falta de disfagia en muchos de ellos, puesto que muchos mantienen un adecuado aclaramiento esofágico, el cual depende de varios factores: así, según Pandolfino <sup>(185)</sup>, el aclaramiento esofágico depende del equilibrio entre la integridad y fuerza de la onda peristáltica, la PIB y la permisividad al flujo de la UEG (que depende de la presión residual y del tiempo de relajación).

En la comparación con el grupo control, observamos que, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes, que casi la mitad de ellos presentan alguna alteración de la peristalsis del cuerpo esofágico, en el grupo de controles sólo 2 sujetos (13%) presentan alteraciones peristálticas, mientras que la mayoría de los controles presentaban peristalsis intacta del cuerpo esofágico. La presurización esofágica también fue aún menos frecuente en el grupo control. La Presión de reposo del EES es más elevada en el grupo control. En cambio, son más elevadas en el grupo de pacientes la Presión de reposo del EEI, la Presión Intrabolo y la IRP. Respecto a este último parámetro cabe destacar que uno de los controles presentaba una IRP elevada con peristalsis intacta del cuerpo esofágica, cumpliendo por lo tanto criterios de OFUEG según la Clasificación de Chicago, a pesar de no presentar ninguna sintomatología sugestiva de patología del tracto digestivo superior. Ya en otros estudios se ha visto que un porcentaje de pacientes asintomáticos que participan como sujetos

control también cumplían criterios de OFUEG <sup>(186)</sup>, de lo que deducimos que no siempre podemos atribuir la sintomatología que presenta el paciente a la falta de relajación del EEI. Finalmente, el tránsito del bolo a través del esófago es totalmente normal en todos los controles frente a dos tercios de los pacientes.

En nuestro estudio, al comparar el tipo de obstrucción con las características clínicas, destaca que la presencia de disfagia es significativamente más frecuente en los pacientes con obstrucción estructural (**p= 0.04**) que en los pacientes con obstrucción funcional. La presencia de dolor torácico y la persistencia de la sintomatología también son más frecuentes en los pacientes con obstrucción estructural, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, quizá en relación con el tamaño muestral.

También destaca una mayor presión de reposo del EES en los pacientes con obstrucción estructural (**p= 0,02**) aunque su significación clínica se desconoce.

En cuanto a la relación de la IRP con el tipo de obstrucción, nuestros datos son superponibles a los presentados por Timratana, del Departamento de Cirugía del Centro Médico de la Universidad de Rochester (NY), en la 54<sup>a</sup> Reunión Anual de la Sociedad para la Cirugía del Tracto Alimentario (SSAT), celebrada en Mayo del 2013 <sup>(177)</sup>, de tal manera que, en nuestros pacientes con obstrucción estructural la IRP es de 23 +/-10 mmHg y en los pacientes con obstrucción funcional es más baja: 19,5 +/-3,2 mmHg, aunque en nuestro estudio no se detecta una significación estadística (p= 0,14), quizá en relación con el pequeño tamaño muestral.

En cuanto a la comparación del tipo de obstrucción y el tránsito del bolo alimentario al estómago, en nuestro estudio comprobamos que los pacientes con obstrucción estructural presentan tránsito esofágico incompleto con mayor frecuencia que aquellos con obstrucción funcional (**p= 0,04**), y no encontramos ningún caso de exposición ácida en pacientes con obstrucción estructural, mientras que el 26% de los pacientes con obstrucción funcional sí lo presentan. En la serie de Timratana <sup>(177)</sup> encuentran exposición ácida en cerca de un 40% (22/57) de los pacientes con obstrucción funcional, lo que les sugiere fallo de la barrera antiRGE a pesar de los hallazgos manométricos .

Y para finalizar la comparación entre los dos tipos de obstrucción, vemos una relación estadísticamente muy significativa (**p= 0,009**) entre la opción terapéutica elegida por el paciente frente a la OFUEG según que la obstrucción sea funcional, en cuyo caso predomina la elección de abstención terapéutica o de tratamiento farmacológico, o estructural, en cuyo caso los pacientes eligen generalmente opciones terapéuticas más invasivas.

En nuestra serie, dentro del grupo de pacientes con obstrucción estructural sólo presentaban obstrucción postoperatoria el 33% y hernia de hiato el 22%. Estos datos contrastan con los de la serie de Timratana (50% postoperatoria, 48% hernia de hiato y 2% cánceres de esófago). En nuestra serie no se detectó esofagitis eosinofílica en ninguno de los pacientes a los que se les biopsió la mucosa esofágica. Roman en un estudio de 48 pacientes con EEO únicamente detectó OFUEG en uno de ellos <sup>(187)</sup>.

En cuanto al **síntoma principal** por el que es remitido el paciente para la realización de la MAR a nuestra unidad y los hallazgos manométricos, destaca

la relación clínica y estadísticamente significativa ( $p= 0,01$ ) con la **peristalsis alterada**, de tal manera que los pacientes remitidos por **síntomas típicos de ERGE** (pirosis y/o regurgitaciones) tienen peristalsis alterada en un porcentaje mucho mayor (89%) que los que son remitidos por otros motivos. También se observa una relación “casi” estadísticamente significativa ( $p= 0,06$ ) entre una **mayor DCI** y el **dolor torácico** como síntoma principal.

También encontramos en nuestra serie una asociación estadísticamente significativas entre la resolución espontánea de la sintomatología y valores más bajos de la presión basal del EEI ( $p= 0,02$ ) y del EES ( $p= 0,004$ ). La IRP y la PIB son más elevadas en pacientes que no refieren ningún síntoma típico de ERGE que en los que sí los refieren y la IRP también es más elevada en los pacientes que presentan persistencia de los síntomas, aunque no llega a alcanzar significación estadística ( $p= 0,06$ ).

En ningún parámetro manométrico, impedanciométrico ni pH métrico, se detectan diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el sexo de los pacientes, lo que quita importancia al hecho de que la edad de los controles es diferente a la de los pacientes.

Finalmente, respecto a la IRP, en nuestros pacientes se observa una correlación estadísticamente muy significativa ( $p= 0,005$ ) entre la IRP y la presión de reposo del EEI con signo positivo, lo que indica que a mayor valor de la IRP se asocia una presión de reposo del EEI más elevada.

Respecto a las opciones terapéuticas elegidas, la mayoría de nuestros pacientes (61%) eligen no realizar ningún tratamiento específico sobre la OFUEG, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, la sintomatología y la

situación clínica en el momento de proponerles las diferentes opciones, lo que concuerda con lo descrito por Galley en cuanto al porcentaje de pacientes tratados y la respuesta al tratamiento <sup>(56)</sup>. Dicha abstención terapéutica tan elevada también concuerda con la desaparición espontánea de la sintomatología o presencia de sintomatología intermitente en muchos de nuestros pacientes, o sintomatología leve con ausencia de disfagia. En nuestros pacientes fue más efectivo el tratamiento el tratamiento endoscópico con dilatación neumática o con inyección de toxina botulínica (o el quirúrgico con reversión de la funduplicatura) que el farmacológico.

El análisis del efecto de las variables sobre la evolución de los síntomas en un intento de elaborar un modelo predictivo de probabilidad de persistencia o desaparición de los síntomas, y por lo tanto de probabilidad de necesidad de tratamiento frente a la OFUEG, teniendo en cuenta una combinación de un conjunto reducido de variables, nos llevó a realizar un análisis multivariante de regresión logística. En nuestros pacientes, se observó que la combinación de variables que se asocian conjuntamente a la persistencia de la sintomatología y a la probabilidad de acabar precisando algún tratamiento sobre la OFUEG son: presencia de disfagia o dolor torácico como síntoma principal, presión basal elevada del EES, peristalsis intacta del cuerpo esofágico y DCI elevada.

Aunque en este aspecto contamos con la limitación del tamaño muestral y de la necesidad de validación con otro grupo de pacientes diferente para comprobar si este modelo pudiera resultar predictivo y la aplicación de la fórmula resultante pudiera clasificar a los pacientes en dos grupos: “probable persistencia de los síntomas” o “probable desaparición de los síntomas”, es

decir en “probable necesidad de tratamiento” o “improbable necesidad de tratamiento”, para poder realizar recomendaciones a los pacientes y orientar el seguimiento de los mismos basándonos en la evidencia previa.

A la vista de los resultados obtenidos, planteamos el seguimiento de este mismo grupo de pacientes para valorar a más largo plazo (5 años) la evolución clínica y mediante nuevos estudios manométricos, y la validación de nuestros resultados con un grupo de pacientes externo. Además, proponemos la realización de un ensayo clínico para conocer la respuesta a los tratamientos propuestos actualmente, como la POEM, que no hemos podido analizar con el diseño de este trabajo. Y consideramos que sería interesante el cálculo de los valores normales de la IRP en nuestra Unidad con nuestro equipo.

## **VI. CONCLUSIONES**



1. La Manometría de Alta Resolución asociada a la Impedanciometría Intraluminal Multicanal y la pHmetría esofágica, permiten una adecuada detección y caracterización de los pacientes con Obstrucción al Flujo de la Unión Esofagogástrica. Estos pacientes presentan una peristalsis intacta en más de la mitad de los casos, una presión basal del EEI normal o elevada y una presurización del cuerpo esofágico frecuentemente normal . Además, la mayoría de estos pacientes presentan tránsito esofágico completo y exposición ácida normal.

2. Sin embargo, en comparación con el grupo control, los pacientes con OFUEG presentan, significativamente, peristalsis esofágica alterada y tránsito esofágico incompleto con mayor frecuencia que los controles, presión basal del EEI, IRP y PIB más elevadas, aunque menor presión basal del EES.

3. Los pacientes con OFUEG en los que la etiología es una obstrucción estructural presentan disfagia y dolor torácico con mayor frecuencia que aquellos con obstrucción funcional. La presión basal de ambos esfínteres esofágicos y la IRP son más elevadas también en los casos de obstrucción estructural, mientras que el tránsito esofágico completo es significativamente más frecuente si la obstrucción es funcional. El RGE patológico sólo se detecta en el 20% de los pacientes con obstrucción funcional y en ninguno con obstrucción estructural.

4. La resolución espontánea de los síntomas sin tratamiento específico sobre la obstrucción de la UEG ocurre en casi la mitad de los pacientes durante un seguimiento medio de 6 meses. Por el contrario, los factores que se han mostrado relacionados con la persistencia de los síntomas y la necesidad de tratamiento específico sobre la OFUEG son, además de la obstrucción estructural, la combinación de las siguientes variables: presencia de disfagia o dolor torácico, presión basal elevada del EES, peristalsis intacta del cuerpo esofágico y DCI elevada.

Como consecuencia de nuestro estudio, en los pacientes diagnosticados de OFUEG mediante MAR cuyas características se han mostrado asociadas a desaparición espontánea de la sintomatología, proponemos realizar un seguimiento clínico de 6 meses sin tratamiento específico. Si persiste la sintomatología, especialmente si los pacientes presentan disfagia o dolor torácico, proponemos plantear tratamiento específico sobre la OFUEG.

## **VII. RESUMEN**

La OFUEG es una entidad recientemente definida y descrita, cuyo diagnóstico se está incrementando progresivamente gracias a la creciente utilización de la MAR en la evaluación clínica de la motilidad esofágica.

La OFUEG se identifica manométricamente por la presencia de una IRP media superior al límite alto de la normalidad junto con peristalsis intacta o disminuida con defectos que no llegan a cumplir criterios de acalasia.

Al ser una entidad recientemente definida en la Clasificación de Chicago de los Trastornos motores Esofágicos, existe escaso conocimiento actualmente de su incidencia y etiopatogenia, historia natural, evolución a largo plazo y tratamiento más adecuado.

Los objetivos de este trabajo de Tesis Doctoral son:

1. Describir las características manométricas-impedanciométricas y pHmétricas esofágicas de los pacientes diagnosticados de OFUEG mediante MAR, en la Unidad de Motilidad del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid.
2. Comparar los hallazgos manométricos e impedanciométricos de los pacientes con un grupo control de sujetos sanos.
3. Establecer la posible relación entre los diferentes patrones manométricos-impedanciométricos y pHmétricos con las diferentes etiologías de la obstrucción y las características clínicas de estos pacientes.
4. Evaluar la evolución de los síntomas de estos pacientes sin tratamiento específico sobre la OFUEG y los factores que influyen en dicha evolución.

.

Para alcanzar estos objetivos se ha realizado un estudio histórico (retrospectivo y prospectivo) de un total de 50 individuos: 34 pacientes diagnosticados de OFUEG mediante MAR y 16 controles asintomáticos. A todos se les realizó MAR-IIM y se recogieron sus características demográficas y clínicas. Se compararon ambos grupos. En los pacientes con OFUEG se realizaron además otras exploraciones complementarias para estudiar la etiología de la obstrucción y para evaluar la presencia o ausencia de reflujo gastroesofágico ácido patológico. También se investigó la evolución clínica de los pacientes y su respuesta a la opción terapéutica elegida.

Los pacientes con OFUEG presentan una peristalsis intacta en más de la mitad de los casos y un tránsito esofágico completo en la mayoría, sin embargo, en comparación con el grupo control, presentan, significativamente, mayor frecuencia de alteraciones de la peristalsis y de tránsito esofágico incompleto, mayor presión basal del EEI, aunque menor presión basal del EES, así como IRP y PIB más elevadas.

Los pacientes con etiología estructural de la obstrucción presentan disfagia y dolor torácico, así como tránsito esofágico incompleto, con mayor frecuencia que aquellos con obstrucción funcional. La presión basal de ambos esfínteres esofágicos y la IRP son más elevadas también en los casos de obstrucción estructural. El RGE ácido patológico sólo se detecta en escasos pacientes con obstrucción funcional y en ninguno con obstrucción estructural.

Finalmente, la resolución espontánea de los síntomas sin tratamiento específico ocurre en casi la mitad de los pacientes. En nuestra muestra se han mostrado como factores relacionados con la persistencia de los síntomas y la necesidad de tratamiento específico sobre la OFUEG, además de la

obstrucción estructural, la combinación de las siguientes variables: presencia de disfagia o dolor torácico, presión basal elevada del EES, peristalsis intacta del cuerpo esofágico y DCI elevada.

Los resultados de este trabajo de Tesis Doctoral permiten identificar los factores asociados con la resolución espontánea de los síntomas en nuestra muestra y recomendar un seguimiento clínico de los pacientes diagnosticados de OFUEG sin tratamiento específico sobre la UEG durante los primeros 6 meses. En caso de persistencia de la sintomatología, proponemos realizar tratamiento.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2720-30.
2. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJ. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Mar;24 Suppl 1:57-65.
3. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*. 2001 Jul;49(1):145-51.
4. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Jun;14(3):197-205.
5. Ciriza-de-Los-Rios C, Canga-Rodriguez-Valcarcel F. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: novel techniques for the advancement of knowledge on esophageal function and their clinical role. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Dec;101(12):861-9.
6. Sharma N, Freeman, J. Esophageal Manometry. In: Richter-Castell, editor. *The Esophagus*. 5th edition ed; 2012. p. 163-82.
7. Ruiz de León San Juan A, Sevilla Mantilla C, Perez-de-la-Serna J. Manometría esofágica. In: M. D-R, editor. *Plan de actualización en Gastroenterología Boca y esófago, módulo 1*. Madrid: EMISA; 1987. p. 25-34.
8. Ruiz de León A. Conceptos básicos en manometría esofágica. In: M. D-R, editor. *Avances en Gastroenterología*. Madrid.: Jarpyo.; 1983. p. 35-40.



9. Holloway R. Esophageal manometry. 2006 [updated 2006; cited 2014]; Available from: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/gimo30.html>.
10. Ruiz de León San Juan A, Sevilla Mantilla C., Pérez de la Serna Bueno J. Manometría esofágica. In: M D-R, E. R, editors. Trastornos Motores del Aparato Digestivo. 2ª Edición actualizada ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 45-54.
11. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. Gastroenterology. 2005 Jan;128(1):207-8.
12. Wang K, Duan LP, Ge Y, Xia ZW, Xu ZJ. A comparative study of 22-channel water-perfusion system and solid-state system with 36-sensors in esophageal manometry. BMC Gastroenterol. 2012;12:157.
13. Bredenoord AJ, Hebbard GS. Technical aspects of clinical high-resolution manometry studies. Neurogastroenterol Motil. 2012 Mar;24 Suppl 1:5-10.
14. Chaparro M, Moreno Otero R, Santander Vaquero C. Impedanciometría Intraluminal Multicanal esofágica: Fundamentos técnicos y aplicaciones clínicas. Med Clin (Barc). 2007;129:510-2.
15. Sifrim D, Blondeau K. New techniques to evaluate esophageal function. Dig Dis. 2006;24(3-4):243-51.
16. López-Martín MC, Santander Vaquero C. Impedanciometría Intraluminal Multicanal Esofágica Asociada A Manometría de Alta Resolución. Rev ACAD. 2012;28(1):1-3.

17. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. New technologies in the gastrointestinal clinic and research: impedance and high-resolution manometry. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 14;15(2):131-8.
18. Hirano I, Pandolfino J. New technologies for the evaluation of esophageal motility disorders: impedance, high-resolution manometry, and intraluminal ultrasound. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):531-51.
19. Tutuian R, Castell DO. Esophageal function testing: role of combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005 Apr;15(2):265-75.
20. Richter JE, Blackwell JN, Wu WC, Johns DN, Cowan RJ, Castell DO. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J Lab Clin Med*. 1987 Feb;109(2):217-24.
21. de la Morena F, Santander Vaquero C, Cantero J, Perez T, Moreno Otero R. [Multichannel intraluminal esophageal impedance: a new frontier in motility]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Feb;100(2):86-9.
22. Martin Martin L, Santander Vaquero C, Sanchez Prudencio S, Cantero Perona J, Gisbert JP, Moreno-Otero R. [Eosinophilic esophagitis in the adult--clinical, endoscopic, pH-metric, and manometric findings]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Aug;100(8):476-80.
23. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol*. 1991 Oct;261(4 Pt 1):G677-84.
24. Grubel C, Hiscock R, Hebbard G. Value of spatiotemporal representation of manometric data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):525-30.

25. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):756-69.
26. Pandolfino JE, Bulsiewicz WJ. Evaluation of esophageal motor disorders in the era of high-resolution manometry and intraluminal impedance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Jun;11(3):182-9.
27. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008 Mar;57(3):405-23.
28. Zhang T, Wang RY, Bao QY, Rawson DM. Development of a new rapid measurement technique for fish embryo membrane permeability studies using impedance spectroscopy. *Theriogenology*. 2006 Sep 1;66(4):982-8.
29. Bredenoord AJ, Smout AJ. Esophageal motility testing: impedance-based transit measurement and high-resolution manometry. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Dec;37(4):775-91, vii.
30. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 2005 Jan;128(1):209-24.
31. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May;290(5):G988-97.
32. Fox M, Hebbard G, Janiak P, Brasseur JG, Ghosh S, Thumshirn M, et al. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2004 Oct;16(5):533-42.

33. Vela MFA, A. Esophageal Testing Using Multichannel Intraluminal Impedance. In: Castell. Ra, editor. *The Esophagus* Fifth Edition ed; 2012. p. 201-10.
34. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil.* 1991;3:151-62.
35. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, Tutuian R, Castell JA, Castell DO. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Mar;280(3):G457-62.
36. Fass J, Silny J, Braun J, Heindrichs U, Dreuw B, Schumpelick V, et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(8):693-702.
37. Tutuian R, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance: general principles and technical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005 Apr;15(2):257-64.
38. Nguyen HN, Domingues GR, Lammert F. Technological insights: combined impedance manometry for esophageal motility testing-current results and further implications. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 21;12(39):6266-73.
39. Simren M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut.* 2003 Jun;52(6):784-90.
40. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun;99(6):1037-43.

41. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, Ghosh SK, Meek A, Pandolfino JE. Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2721-8.
42. Tutuian R, Vela MF, Balaji NS, Wise JL, Murray JA, Peters JH, et al. Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal impedance and manometry: multicenter study in healthy volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;1(3):174-82.
43. Frieeling T, Hermann S, Kuhlbusch R, Enck P, Silny J, Lubke HJ, et al. Comparison between intraluminal multiple electric impedance measurement and manometry in the human oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 1996 Mar;8(1):45-50.
44. Nguyen NQ, Rigda R, Tippet M, Conchillo J, Smout AJ, Holloway RH. Assessment of oesophageal motor function using combined perfusion manometry and multi-channel intra-luminal impedance measurement in normal subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Jun;17(3):458-65.
45. Shay S. Esophageal impedance monitoring: the ups and downs of a new test. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1020-2.
46. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1588-98.
47. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005 Apr;54(4):449-54.

48. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):27-37.
49. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008 May-Jun;42(5):627-35.
50. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Aug;21(8):796-806.
51. Dalton CB, Castell DO, Hewson EG, Wu WC, Richter JE. Diffuse esophageal spasm. A rare motility disorder not characterized by high-amplitude contractions. *Dig Dis Sci*. 1991 Aug;36(8):1025-8.
52. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology*. 1994;106(4):875-82.
53. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg*. 2009 Dec;13(12):2219-25.
54. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Presentation, diagnosis, and management of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):887-97.
55. Kahrilas PJ, Peters JH. Evaluation of the esophagogastric junction using high resolution manometry and esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Mar;24 Suppl 1:11-9.

56. Galey KM, Wilshire CL, Niebisch S, Jones CE, Raymond DP, Little VR, et al. Atypical variants of classic achalasia are common and currently under-recognized: a study of prevalence and clinical features. *J Am Coll Surg*. 2011 Jul;213(1):155-61; discussion 62-3.
57. Hirano I, Tatum RP, Shi G, Sang Q, Joehl RJ, Kahrilas PJ. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):789-98.
58. Arledge J et al. Variant achalasia: a rare disorder and a diagnostic dilemma, a proposal for new diagnostic criteria. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(S9).
59. Bansal A, Kahrilas PJ. Has high-resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):344-51.
60. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Ho K, Scherer JR, Kahrilas PJ. Unique features of esophagogastric junction pressure topography in hiatus hernia patients with dysphagia. *Surgery*. 2010 Jan;147(1):57-64.
61. Kaul BK, DeMeester TR, Oka M, Ball CS, Stein HJ, Kim CB, et al. The cause of dysphagia in uncomplicated sliding hiatal hernia and its relief by hiatal herniorrhaphy. A roentgenographic, manometric, and clinical study. *Ann Surg*. 1990 Apr;211(4):406-10.
62. Lin S, Brasseur JG, Pouderoux P, Kahrilas PJ. The phrenic ampulla: distal esophagus or potential hiatal hernia? *Am J Physiol*. 1995 Feb;268(2 Pt 1):G320-7.

63. Diamant. Functional Anatomy and Physiology of Swallowing and Esophageal Motility. In: Castell. Ra, editor. *The Esophagus* Fifth Edition. ed; 2012. p. 65-96.
64. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):924-32.
65. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Jun;17 Suppl 1:13-21.
66. Boeckxstaens GE. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Dec;24(6):821-9.
67. Apaydin N, Uz A, Evirgen O, Loukas M, Tubbs RS, Elhan A. The phrenico-esophageal ligament: an anatomical study. *Surg Radiol Anat*. 2008 Feb;30(1):29-36.
68. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*. 1999 Apr;44(4):476-82.
69. Kwok H, Marriz Y, Al-Ali S, Windsor JA. Phrenoesophageal ligament re-visited. *Clin Anat*. 1999;12(3):164-70.
70. Tierney BJ, Iqbal A, Awad Z, Penka W, Filipi CJ, Mittal SK. Sub-diaphragmatic fascia: role in the recurrence of hiatal hernias. *Dis Esophagus*. 2006;19(2):111-3.
71. Delattre JF, Palot JP, Ducasse A, Flament JB, Hureau J. The crura of the diaphragm and diaphragmatic passage. Applications to gastroesophageal reflux, its investigation and treatment. *Anat Clin*. 1985;7(4):271-83.



72. Dobbins EG, Feldman JL. Brainstem network controlling descending drive to phrenic motoneurons in rat. *J Comp Neurol.* 1994 Sep 1;347(1):64-86.
73. Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA. Sensory and motor innervation of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology.* 2010;138(3):1091-101 e1-5.
74. Niedringhaus M, Jackson PG, Pearson R, Shi M, Dretchen K, Gillis RA, et al. Brainstem sites controlling the lower esophageal sphincter and crural diaphragm in the ferret: a neuroanatomical study. *Auton Neurosci.* 2008 Dec 15;144(1-2):50-60.
75. Liu JB, Miller LS, Goldberg BB, Feld RI, Alexander AA, Needleman L, et al. Transnasal US of the esophagus: preliminary morphologic and function studies. *Radiology.* 1992 Sep;184(3):721-7.
76. Ziegler K, Sanft C, Friedrich M, Gregor M, Riecken EO. Endosonographic appearance of the esophagus in achalasia. *Endoscopy.* 1990 Jan;22(1):1-4.
77. Jackson AJ. The spiral constrictor of the gastroesophageal junction. *Am J Anat.* 1978 Feb;151(2):265-75.
78. Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1979 Jan;76(1):31-8.
79. Apaydin N, Uz A, Elhan A, Loukas M, Tubbs RS. Does an anatomical sphincter exist in the distal esophagus? *Surg Radiol Anat.* 2008 Feb;30(1):11-6.

80. Seelig LL, Jr., Goyal RK. Morphological evaluation of opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1978 Jul;75(1):51-8.
81. Berezin I, Daniel EE, Huizinga JD. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the canine distal esophagus. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994 Sep;72(9):1049-59.
82. Wong WC, Tan SH, Yick TY, Ling EA. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the gastro-oesophageal junction of the monkey (*Macaca fascicularis*). *Acta Anat (Basel)*. 1990;138(4):318-26.
83. Farre R, Wang XY, Vidal E, Domenech A, Pumarola M, Clave P, et al. Interstitial cells of Cajal and neuromuscular transmission in the rat lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Jun;19(6):484-96.
84. Ward SM, Morris G, Reese L, Wang XY, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology*. 1998 Aug;115(2):314-29.
85. Sengupta A, Paterson WG, Goyal RK. Atypical localization of myenteric neurons in the opossum lower esophageal sphincter. *Am J Anat*. 1987 Dec;180(4):342-8.
86. Biancani P, Zabinski M, Kerstein M, Behar J. Lower esophageal sphincter mechanics: anatomic and physiologic relationships of the esophagogastric junction of cat. *Gastroenterology*. 1982 Mar;82(3):468-75.
87. Winans CS. Manometric asymmetry of the lower-esophageal high-pressure zone. *Am J Dig Dis*. 1977 Apr;22(4):348-54.
88. Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg*. 1988 Jan;155(1):104-11.

89. Stein HJ, Liebermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery*. 1995 Jun;117(6):692-8.
90. Csendes A, Maluenda F, Braghetto I, Csendes P, Henriquez A, Quesada MS. Location of the lower oesophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut*. 1993 Jan;34(1):21-7.
91. Rey EDR, M.; Alvarez Sánchez, A. Anatomía funcional del esófago. In: Diaz-Rubio M RE, editor. *Trastornos Motores del Aparato Digestivo*. 2ª edición actualizada ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 25-33.
92. Liebermann-Meffert DM, Luescher U, Neff U, Ruedi TP, Allgower M. Esophagectomy without thoracotomy: is there a risk of intramediastinal bleeding? A study on blood supply of the esophagus. *Ann Surg*. 1987 Aug;206(2):184-92.
93. Butler H. The veins of the oesophagus. *Thorax*. 1951 Sep;6(3):276-96.
94. Kuo BU, D. Esophagus - anatomy and development. 2006 [updated 2006; cited 2014]; Available from: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/gimo6.html>.
95. Feldman M FL, Brandt LJ. . *Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease* 8 Edition Barcelona Elsevier 2008 p 841-853

96. M. Díaz-Rubio ER. Trastornos Motores del Aparato Digestivo. Madrid 2007. Editorial Panamericana. 2ª Edición. Cap 1.
97. Nguyen P, Castell DO. Stimulation of esophageal mechanoreceptors is dependent on rate and duration of distension. *Am J Physiol*. 1994 Jul;267(1 Pt 1):G115-8.
98. Bontempo I, Piretta L, Corazziari E, Michetti F, Anzini F, Torsoli A. Effects of intraluminal acidification on oesophageal motor activity. *Gut*. 1994 Jul;35(7):884-90.
99. Namiot Z, Rourk RM, Piascik R, Hetzel DP, Sarosiek J, McCallum RW. Interrelationship between esophageal challenge with mechanical and chemical stimuli and salivary protective mechanisms. *Am J Gastroenterol*. 1994 Apr;89(4):581-7.
100. Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The distribution of spinal and vagal sensory neurons that innervate the esophagus of the cat. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):817-22.
101. Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler SM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneuronal passage of pseudorabies virus. *Gastroenterology*. 1994 Sep;107(3):728-37.
102. Rossiter CD, Norman WP, Jain M, Hornby PJ, Benjamin S, Gillis RA. Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol*. 1990 Dec;259(6 Pt 1):G899-906.
103. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. *J Clin Gastroenterol*. 2008 May-Jun;42(5):610-9.
104. Rey E., Díaz-Rubio M., Alvarez Sánchez A. Control nervioso y hormonal del tubo digestivo. In: Rey MD-RMyE, editor. Trastornos Motores del

Aparato Digestivo. 2ª edición actualizada ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 9-16.

105. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1996 Aug;111(2):492-515.

106. Ward SM. Interstitial cells of Cajal in enteric neurotransmission. *Gut*. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv40-3; discussion iv52.

107. Lyford GL, Farrugia G. Ion channels in gastrointestinal smooth muscle and interstitial cells of Cajal. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(6):583-7.

108. Park SJ, McKay CM, Zhu Y, Huizinga JD. Volume-activated chloride currents in interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Nov;289(5):G791-7.

109. Wang XY, Vannucchi MG, Nieuwmeyer F, Ye J, Faussone-Pellegrini MS, Huizinga JD. Changes in interstitial cells of Cajal at the deep muscular plexus are associated with loss of distention-induced burst-type muscle activity in mice infected by *Trichinella spiralis*. *Am J Pathol*. 2005 Aug;167(2):437-53.

110. Dixit D, Zarate N, Liu LW, Boreham DR, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal and adaptive relaxation in the mouse stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Dec;291(6):G1129-36.

111. Zhang Y, Carmichael SA, Wang XY, Huizinga JD, Paterson WG. Neurotransmission in lower esophageal sphincter of W/W<sup>v</sup> mutant mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(1):G14-24.

112. Sarna SK. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Feb;294(2):G372-90.

113. Biancani P, Hillemeier C, Bitar KN, Makhlouf GM. Contraction mediated by  $\text{Ca}^{2+}$  influx in esophageal muscle and by  $\text{Ca}^{2+}$  release in the LES. *Am J Physiol*. 1987 Dec;253(6 Pt 1):G760-6.
114. Tottrup A, Forman A, Uldbjerg N, Funch-Jensen P, Andersson KE. Mechanical properties of isolated human esophageal smooth muscle. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 1):G338-43.
115. Szymanski PT, Szymanska G, Goyal RK. Differences in calmodulin and calmodulin-binding proteins in phasic and tonic smooth muscles. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 Jan;282(1):C94-C104.
116. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am J Physiol*. 1981 Apr;240(4):G290-6.
117. Chung SA, Diamant NE. Small intestinal motility in fasted and postprandial states: effect of transient vagosympathetic blockade. *Am J Physiol*. 1987 Mar;252(3 Pt 1):G301-8.
118. Goyal RK, Rattan S. Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest*. 1975 May;55(5):1119-26.
119. Yamato S, Saha JK, Goyal RK. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci*. 1992;50(17):1263-72.
120. Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1430-8.
121. Hyland NP, Abrahams TP, Fuchs K, Burmeister MA, Hornby PJ. Organization and neurochemistry of vagal preganglionic neurons innervating the lower esophageal sphincter in ferrets. *J Comp Neurol*. 2001 Feb 5;430(2):222-34.

122. L'Heureux MC, Muinuddin A, Gaisano HY, Diamant NE. Feline lower esophageal sphincter sling and circular muscles have different functional inhibitory neuronal responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Jan;290(1):G23-9.
123. Yuan S, Costa M, Brookes SJ. Neuronal pathways and transmission to the lower esophageal sphincter of the guinea Pig. *Gastroenterology*. 1998 Sep;115(3):661-71.
124. Yuan S, Brookes SJ. Neuronal control of the gastric sling muscle of the guinea pig. *J Comp Neurol*. 1999 Oct 4;412(4):669-80.
125. Behar J, Biancani P. Effect of cholecystokinin-octapeptide on lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1977 Jul;73(1):57-61.
126. Rattan S, Goyal RK. Structure-activity relationship of subtypes of cholecystokinin receptors in the cat lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1986 Jan;90(1):94-102.
127. Salapatek AM, Hynna-Liepert T, Diamant NE. Mechanism of action of cholecystokinin octapeptide on cat lower esophageal sphincter. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 1):G419-25.
128. Gonella J, Niel JP, Roman C. Mechanism of the noradrenergic motor control on the lower oesophageal sphincter in the cat. *J Physiol*. 1980 Sep;306:251-60.
129. Gonella J, Niel JP, Roman C. Sympathetic control of lower oesophageal sphincter motility in the cat. *J Physiol*. 1979 Feb;287:177-90.
130. Tian ZQ, Liu JF, Wang GY, Li BQ, Wang FS, Wang QZ, et al. Responses of human clasp and sling fibers to neuromimetics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Apr;19(4):440-7.

131. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest*. 1988 Apr;81(4):1182-9.
132. Farrell RL, Roling GT, Castell DO. Cholinergic therapy of chronic heartburn. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1974 May;80(5):573-6.
133. Bortolotti M, Labo G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1981 Jan;80(1):39-44.
134. Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, et al. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut*. 2002 Jun;50(6):758-64.
135. Bortolotti M, Pandolfo N, Giovannini M, Mari C, Miglioli M. Effect of Sildenafil on hypertensive lower oesophageal sphincter. *Eur J Clin Invest*. 2002 Sep;32(9):682-5.
136. Birgisson S, Richter JE. Long-term outcome of botulinum toxin in the treatment of achalasia. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1162-3.
137. Korn O, Braghetto I, Burdiles P, Csendes A. Cardiomyotomy in achalasia: which fibers do we cut? *Dis Esophagus*. 2000;13(2):104-7; discussion 8-9.
138. Babka JC, Hager GW, Castell DO. The effect of body position on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis*. 1973 May;18(5):441-2.
139. Sears VW, Jr., Castell JA, Castell DO. Comparison of effects of upright versus supine body position and liquid versus solid bolus on esophageal pressures in normal humans. *Dig Dis Sci*. 1990 Jul;35(7):857-64.



140. Nebel OT, Castell DO. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology*. 1972 Nov;63(5):778-83.
141. Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat--a mechanism for fatty food intolerance. *Gut*. 1973 Apr;14(4):270-4.
142. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis*. 1975 Aug;20(8):703-7.
143. Hogan WJ, Viegas de Andrade SR, Winship DH. Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J Appl Physiol*. 1972 Jun;32(6):755-60.
144. Dennish GW, Castell DO. Caffeine and the lower esophageal sphincter. *Am J Dig Dis*. 1972 Nov;17(11):993-6.
145. Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Engl J Med*. 1971 May 20;284(20):1136-7.
146. Baron TH, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992 Dec;21(4):777-91.
147. Farre R, Sifrim D. Regulation of basal tone, relaxation and contraction of the lower oesophageal sphincter. Relevance to drug discovery for oesophageal disorders. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(5):858-69.
148. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980 Feb;65(2):256-67.
149. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 1995;109(2):601-10.

150. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med*. 1982 Sep 23;307(13):786-97.
151. Darian GB, DiMarco AF, Kelsen SG, Supinski GS, Gottfried SB. Effects of progressive hypoxia on parasternal, costal, and crural diaphragm activation. *J Appl Physiol* (1985). 1989 Jun;66(6):2579-84.
152. Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Simultaneous reflex inhibition of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol*. 1985 Nov;249(5 Pt 1):G586-91.
153. Martin CJ, Dodds WJ, Liem HH, Dantas RO, Irayman RD, Dent J. Diaphragmatic contribution to gastroesophageal competence and reflux in dogs. *Am J Physiol*. 1992 Oct;263(4 Pt 1):G551-7.
154. Monges H, Salducci J, Naudy B. Dissociation between the electrical activity of the diaphragmatic dome and crura muscular fibers during esophageal distension, vomiting and eructation. An electromyographic study in the dog. *J Physiol (Paris)*. 1978 Dec;74(6):541-54.
155. Kessing BF, Weijenborg PW, Smout AJ, Hillenius S, Bredenoord AJ. Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Mar;306(6):G491-5.
156. Gyawali CP, Kushnir VM. High-resolution manometric characteristics help differentiate types of distal esophageal obstruction in patients with peristalsis. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jun;23(6):502-e197.
157. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):1056-63.

158. Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Mar;42(1):27-43.
159. Miller LS, Parkman HP, Schiano TD, Cassidy MJ, Ter RB, Dabiezies MA, et al. Treatment of symptomatic nonachalasia esophageal motor disorders with botulinum toxin injection at the lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci*. 1996 Oct;41(10):2025-31.
160. Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Feb;23(2):139-44, e27-8.
161. Boeckxstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1610-2.
162. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest*. 1993 Nov;23(11):724-8.
163. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1153-8.
164. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):648-54.
165. Ruiz-de-Leon A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernandez AM, Perez-de-la-Serna J, Gonzalez VA, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci*. 2002 Jan;47(1):15-9.

166. Ciriza de los Rios C, Garcia L, Diez A, Perez de la Serna J, Romero MJ, Dajil S, et al. Restoration of peristalsis in the esophagus of a patient diagnosed of achalasia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Nov;94(11):697-702.
167. Lamet M, Fleshler B, Achkar E. Return of peristalsis in achalasia after pneumatic dilatation. *Am J Gastroenterol.* 1985 Aug;80(8):602-4.
168. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Morales G, Garay V, Aguilar J. Factors involved in the return of peristalsis in patients with achalasia of the cardia after Heller's myotomy. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(5):713-7.
169. Zaninotto G, Costantini M, Anselmino M, Boccu C, Ancona E. Onset of oesophageal peristalsis after surgery for idiopathic achalasia. *Br J Surg.* 1995 Nov;82(11):1532-4.
170. Papo M, Mearin F, Castro A, Armengol JR, Malagelada JR. Chest pain and reappearance of esophageal peristalsis in treated achalasia. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Dec;32(12):1190-4.
171. Hep A, Dolina J, Dite P, Plottova Z, Valek V, Kala Z, et al. Restoration of propulsive peristalsis of the esophagus in achalasia. *Hepatogastroenterology.* 2000 Sep-Oct;47(35):1203-4.
172. Tatum RP, Wong JA, Figueredo EJ, Martin V, Oelschlager BK. Return of esophageal function after treatment for achalasia as determined by impedance-manometry. *J Gastrointest Surg.* 2007 Nov;11(11):1403-9.
173. Robert M, Golse N, Espalieu P, Poncet G, Mion F, Roman S, et al. Achalasia-like disorder after laparoscopic adjustable gastric banding: a reversible side effect? *Obes Surg.* 2012 May;22(5):704-11.

174. Lipka S, Katz S. Reversible pseudoachalasia in a patient with laparoscopic adjustable gastric banding. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013 Jul;9(7):469-71.
175. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8 Suppl 1:52-8.
176. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Kahrilas PJ. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Sep;291(3):G525-31.
177. Timratana P., Lada M.J., Dylan R.N., Han M.S., Peyre C.G., Jones C.E., et al. The Clinical Spectrum of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Identified via High Resolution Manometry. In: SSAT AM, editor.; 2013.
178. Okeke FC, Raja S, Lynch K, Dhalla S, Nandwani M, Roland B, et al. What is the Clinical Significance of EGJ Outflow Obstruction? Evaluation of 60 Patients At a Tertiary Referral Center. In: 2014 DDW, editor. Chicago; 2014.
179. Mittal RK, Ren J, McCallum RW, Shaffer HA, Jr., Sluss J. Modulation of feline esophageal contractions by bolus volume and outflow obstruction. *Am J Physiol*. 1990 Feb;258(2 Pt 1):G208-15.
180. Burton PR, Brown W, Laurie C, Richards M, Afkari S, Yap K, et al. The effect of laparoscopic adjustable gastric bands on esophageal motility and the gastroesophageal junction: analysis using high-resolution video manometry. *Obes Surg*. 2009 Jul;19(7):905-14.

181. Pandolfino JE, Kwiatak MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1526-33.
182. Fontes LH, Herbella FA, Rodriguez TN, Trivino T, Farah JF. Progression of diffuse esophageal spasm to achalasia: incidence and predictive factors. *Dis Esophagus*. 2013 Jul;26(5):470-4.
183. Anggiansah A, Bright NF, McCullagh M, Owen WJ. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. *Dig Dis Sci*. 1990 Sep;35(9):1162-6.
184. Paterson WG, Beck IT, Da Costa LR. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. A case report. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Oct;13(5):554-8.
185. Pandolfino JE, Ghosh SK, Lodhia N, Kahrilas PJ. Utilizing intraluminal pressure gradients to predict esophageal clearance: a validation study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):1898-905.
186. Shi Y, Xiao Y, Peng S, Lin J, Xiong L, Chen M. Normative data of high-resolution impedance manometry in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;28(10):1611-5.
187. Roman S, Hirano I, Kwiatak MA, Gonsalves N, Chen J, Kahrilas PJ, et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):208-14, e111.

## **IX. ANEXOS**

## ANEXO 1.

# PROTOCOLO DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS ESOFÁGICOS EN PACIENTES A LOS QUE SE LES REALIZA UNA MANOMETRÍA Y/O UNA PH-METRIA ESOFAGICA

### PROTOCOLO DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS ESOFÁGICOS



Servicio de Gastroenterología y Hepatología  
Unidad de Motilidad Digestiva. 3ª planta  
C/Diego de León, 62  
Telf 915202200-915202400  
28006-Madrid

Datos del Médico solicitante

Nombre del Médico  
Centro  
Especialidad

Espacio para etiqueta identificativa del paciente

Nº Protocolo

Fecha

NHC

Edad

Sexo:      Hombre/      Mujer

### Historia Clínica

Indicación/Síntomas principales:

Tiempo de evolución:

### **Antecedentes Personales:**

Hábitos tóxicos: ☐ Tabaco:  
☐ Alcohol:

### **Antecedentes Familiares:**

**Tratamiento previo:** IBP:

Dosis:

Inicio:      Días de interrupción para realizar pHmetría:

Respuesta (control de síntomas): ☐ Parcial/   ☐ total/   ☐ sin respuesta

Otros fármacos:



### **Pruebas complementarias aportadas:**

Resultado de Gastroscofia:  
Fecha de realización:

Resultado de Rx EGD:  
Fecha de realización:

Manometría y pHmetría esofágicas previas:  
Fecha de realización:

### **Síntomas específicos:**

- ☐ **Pirosis:**                      diaria /      > 2 veces/semana /      < 2veces/sem  
Alta/              Baja  
Bipedestación /              Supino  
Espontánea/              Postmaniobras  
<3 meses /      3-6 meses /      >12 meses
- ☐ **Regurgitaciones:**                      diaria /      > 2 veces/semana /      < 2veces/sem  
Alta/              Baja  
Bipedestación /              Supino  
Espontánea/              Postmaniobras  
<3 meses /      3-6 meses /      >12 meses
- ☐ **Disfagia:**                      Alta/              Baja  
Intermitente/              Continúa/              Progresiva  
Líquidos-paradójica/              Sólidos/              Mixta  
<3 meses /      3-6 meses /      >12 meses
- ☐ **Odinofagia:**                      Alta/              Baja  
Leve/              Moderada/              Grave  
<3 meses /      3-6 meses /      >12 meses
- ☐ **Dolor centrotorácico:**                      Duración:  
diario /      > 2 veces/semana /      < 2veces/sem  
<3 meses /      3-6 meses /      >12 meses
- ☐ **Epigastralgia:**
- ☐ **Vómitos:**
- ☐ **Pérdida de peso:**                      ☐ **Sialorrea:**
- ☐ **Tos:**                      ☐ **Anemia:**
- ☐ **Hipo:**                      ☐ **Otros:**

## ANEXO 2:

### HOJA DE SOLICITUD Y DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA MANOMETRÍA Y/O PH-METRÍA ESOFÁGICA:

SOLICITUD DE:

- ☐ MANOMETRÍA ESOFÁGICA  
☐ pH-METRÍA ESOFÁGICA



Servicio de Gastroenterología y Hepatología  
Unidad de Manometría y pHmetría. 3ª planta  
C/Diego de León, 62  
Telf 915202200-915202250  
28006-Madrid

Datos del Médico solicitante

Centro  
Especialidad  
CIAS  
Nombre del Médico

Espacio para etiqueta identificativa del paciente

Breve Historia Clínica que justifique la realización de dichas exploraciones

Resultado de Rx EGD:  
Fecha de realización:

Resultado de endoscopia digestiva alta:  
Fecha de realización:

#### En que consiste la MANOMETRÍA ESOFÁGICA:

Esta prueba se realiza para comprobar si existen alteraciones de los movimientos (motilidad) del esófago. Se introduce una sonda delgada (un tubo fino y flexible) por la nariz hasta el esófago. La sonda se conectará a un aparato que registra las contracciones del esófago desde la garganta hasta el estómago.

#### Preparación previa

Es necesario que este en ayunas o que la última comida haya sido ligera y que la haya acabado 3-4 horas antes de la prueba. Deberá comentar la medicación que está tomando por si hubiera que suspender la toma de algún medicamento antes de la prueba. Para mejorar el registro recomendamos no utilizar cremas faciales y a los varones acudir afeitados (barbilla).

#### Que hay que hacer durante la prueba

Una vez colocada la sonda, permanecerá tumbado y relajado mientras se va retirando la sonda poco a poco. Se le pedirá que beba sorbos de agua o que trague saliva. La prueba dura menos de una hora y después podrá continuar su actividad habitual.

#### Molestias y riesgos

La introducción de la sonda por la nariz y el paso por la faringe (garganta) es molesta y puede producir alguna náusea pero una vez colocada la sonda, el resto de la prueba se tolera bien.

Ocasionalmente puede producir complicaciones como sangrado por la nariz o por el esófago, perforación esofágica, reflejo vaso-vagal o tos irritativa.

**Objetivos y beneficios que se espera obtener**

Esta es la prueba apropiada para medir la motilidad del esófago, permitirá determinar si existen alteraciones y de que tipo, lo que ayudará a decidir el tratamiento adecuado.

**En que consiste la pH-METRÍA ESOFÁGICA:**

Esta prueba permite estudiar el grado e intensidad del reflujo gastroesofágico (ácido que pasa del estómago al esófago). Se introduce una sonda delgada (tubo fino y flexible) por la nariz hasta llegar al esófago. La sonda se conectará a un aparato de registro portátil (holter) que llevará sujeto durante 24 horas, registrando continuamente los valores del ácido en esófago.

**Preparación previa**

Es necesario que este en ayunas o que la última comida haya sido ligera y la haya acabado 3-4 horas antes de la prueba. Deberá suspender la toma de algunos medicamentos que modifican el ácido del estómago antes de la prueba, algunos incluso con 7 días de antelación, por lo que deberá comentar la medicación que está tomando. Si durante estos días tuviera ardor u otras molestias, puede tomar antiácidos (Almax, Bemolan, Dolcopin, Maalox, Minoton, Secrepat, etc).

**Que hay que hacer durante la prueba**

Es importante que siga el ritmo de vida habitual en casa e incluso en el trabajo. No puede conducir vehículos ni ducharse durante las 24 horas que lleve el aparato conectado. Aproximadamente hacia las 24 horas de empezar la prueba le citarán para retirar la sonda. Posteriormente se realizará el análisis de los datos recogidos, conectando el equipo a un ordenador.

**Molestias y riesgos:** El paso de la sonda por la nariz y faringe (garganta) es molesta, pero el resto de la prueba se tolera bien. Ocasionalmente puede producir mínimas complicaciones como pequeña sangrado por la nariz o tos irritativa. Si surge algún problema, por ejemplo si se le sale la sonda o le produce muchas molestias, retírela con cuidado, envuélvala en un pañuelo sin tocar nada, y vuelva al día siguiente con todo el equipo.

**Objetivos y beneficios que se espera obtener:** Esta es la prueba apropiada para medir el contenido ácido del esófago, por tanto, permitirá confirmar o descartar la sospecha de reflujo gastroesofágico patológico (paso excesivo de ácido) y conocer la importancia del reflujo, lo que ayudará a decidir el tratamiento más adecuado.

**Consulte cualquier duda que tenga llamando por teléfono de antemano o en el momento de la realización de la prueba**

**PREPARACION:**

**Acudirá en AYUNAS, a la hora y día indicados**

**SIETE DIAS ANTES suspenderá la toma de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol... (si lo estuviera tomando) y DOS DIAS ANTES cualquier otro medicamento que pueda alterar la exploración (antiH2, cisaprida, alcalinos, teofilinas, etc)**

**USTED ESTÁ CITADO A LAS.....horas, DEL DIA: ... del mes de.....del año 200...**

En caso de colocar Holter de pHmetría, acudirá nuevamente el día siguiente para su retirada a las .....h (después de desayunar, y aportando el diario-horario de comidas y periodos de descanso tumbado)

Yo, D/Dª.....como paciente, en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, declaro que he sido debidamente informado/a, y en consecuencia, AUTORIZO al Dr .....para que me sea realizada la manometría y/o pHmetria esofágicas. No se me han dado garantías de que se puedan conseguir los objetivos diagnósticos previstos.

DOY MI CONSENTIMIENTO, para que se me practiquen las exploraciones solicitadas. Para que así conste, firmo el presente original.

En Madrid, a.....de.....de 20...

Firma del paciente  
DNI

Firma del médico peticionario  
Nº de Colegiado

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- . **ACh:** Acetilcolina
- . **CCK:** Colecistoquinina
- . **CDP:** Punto de deceleración contráctil
- . **CFV:** Velocidad del frente contráctil
- . **CIC:** Células Intersticiales de Cajal
- . **cm:** Centímetros
- . **CMM:** Complejo Motor Migratorio
- . **D:** Deglución líquida
- . **D:** valle presivo distal
- . **DC:** Diafragma crural
- . **DCI:** Contractilidad distal integrada
- . **DE:** Desviación estándar
- . **DL:** Latencia distal
- . **EEl:** Esfínter esofágico inferior
- . **EEo:** Esofagitis Eosinofílica
- . **EES:** Esfínter esofágico superior
- . **ERGE:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- . **GPD:** Generador del Programa de Deglución
- . **HH:** Hernia de hiato
- . **IBPs:** Inhibidores de la bomba de protones
- . **IIM:** Impedanciometría intraluminal multicanal
- . **IRP:** Presión de Relajación Integrada
- . **MAR:** Manometría de alta resolución

- . **MC:** Manometría convencional
- . **ME:** Manometría esofágica
- . **mm:** Milímetros
- . **mmHg:** Milímetros de Mercurio
- . **NMDV:** Núcleo Motor Dorsal del Vago
- . **NO:** Óxido nítrico
- . **OFUEG:** Obstrucción al Flujo de la Unión Esófagogástrica
- . **P:** valle presivo proximal
- . **PEI:** Peristalsis esofágica ineficaz
- . **PIB:** Presión intrabolo
- . **POEM:** Miotomía Endoscópica PerOral
- . **REB:** Ritmo eléctrico basal
- . **RGE:** Reflujo gastroesofágico
- . **RTEEI:** Relaxaciones transitorias del esfínter esofágico inferior
- . **S1:** primer segmento esofágico
- . **S2:** segundo segmento esofágico
- . **S3:** tercer segmento esofágico
- . **S4:** cuarto segmento esofágico
- . **sg:** Segundos
- . **SNC:** Sistema nervioso central
- . **SNE:** Sistema nervioso entérico
- . **TEI:** Tránsito esofágico incompleto
- . **TPE:** Topografía de Presión Esofágica
- . **UEG:** Unión Esófagogástrica
- . **VIP:** Péptido intestinal vasoactivo

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sonatas de Manometría de un sistema de perfusión hidroneumocapilar (A) y de un sistema de estado sólido (B) .....	11
Figura 2: Representación de una deglución líquida detectada con MAR, mediante trazos lineales (A) y mediante TPE (B) .....	14
Figura 3: Principios de la Impedanciometría Intraluminal: La impedancia eléctrica (Z) de un campo eléctrico entre dos electrodos es el cociente entre el voltaje aplicado (U) y la corriente resultante (I). (Fuente: Nguyen, World J Gastroenterol.2006 October 21; 12(39): 6266-6273) .....	19
Figura 4: registro normal de impedanciometría esofágica multicanal durante una deglución peristáltica normal con transito completo del bolo alimentario.....	20
Figura 5: Registro normal de impedanciometría esofágica multicanal durante una deglución líquida, observando el descenso anterógrado de los valores de impedancia y la posterior recuperación de los niveles basales también de manera anterógrada.....	21
Figura 6: Presión de relajación integrada .....	25
Figura 7: Integral contráctil distal .....	26
Figura 8: Punto de deceleración contráctil .....	26
Figura 9: Velocidad del frente contráctil CFV (cm/sg).....	27
Figura 10: Latencia distal DL (sg).....	28
Figura 11: Defectos peristálticos (cm). .....	28
Figura 12: Contracción intacta .....	30
Figura 13: Contracción disminuida. Defecto grande en el contorno isobárico de 20 mmHg (>5 cm de longitud). Defecto pequeño en el contorno isobárico de 20 mmHg (2-5 cm de longitud). .....	30
Figura 14: Peristalsis interrumpida. Integridad mínima (<3 cm) en el contorno isobárico de 20 mmHg distal al valle de presión proximal (P). .....	31
Figura 15: Contracción prematura.....	31
Figura 16: Contracción hipercontráctil.....	32
Figura 17: Contracción rápida. ....	32
Figura 18: Patrón de contracción normal. ....	33
Figura 19: Presurización panesofágica .....	33
Figura 20: Presurización esofágica compartimentalizada .....	34
Figura 21: Presurización de la UEG. ....	34
Figura 22: Presurización normal.....	35
Figura 23: Acalasia tipo I o clásica .....	36
Figura 24: Acalasia tipo II o con compresión esofágica .....	37
Figura 25: Acalasia tipo III o espástica .....	37
Figura 26: Obstrucción al flujo de la UEG.....	38
Figura 27: Espasmo esofágico distal. ....	39
Figura 28: Esófago hipercontráctil. Al menos una deglución con DCI > 8.000 mmHg.sg.cm con contracciones de un solo pico o multipico (Jackhammer). ....	40
Figura 29: Aperistalsis.....	40
Figura 30: Anatomía de la UEG. ....	45
Figura 31: Anatomía del hiato diafragmático.....	47
Figura 32: Esfínter Esofágico Inferior e imagen de presión manométrica tridimensional .....	48
Figura 33: Histología de la pared esofágica .....	54
Figura 34: Vías neuronales del EEI y el diafragma crural (Mittal, NEJM. 1997).....	57
Figura 35: Modelo de regulación del tono basal del EEI. ....	58

Figura 36: Morfología de la UEG. ....	70
Figura 37: Bomba de infusión. ....	84
Figura 38: Sonda de MAR con IIM. ....	85
Figura 39: Equipo de perfusión hidroneumocapilar utilizado para realización de la MAR-IIM. ....	86
Figura 40: Algoritmo de la Clasificación de Chicago (2012) ....	91
Figura 41: Distribución por síntoma principal. ....	96
Figura 42: Peristalsis del cuerpo esofágico en los pacientes. ....	99
Figura 43: Presurización en los pacientes. ....	100
Figura 44: Tránsito esofágico en los pacientes. ....	102
Figura 45: Exposición ácida en los pacientes. ....	103
Figura 46: Presión basal del EEI en pacientes y controles. ....	106
Figura 47: Presión basal del EES en pacientes y controles. ....	107
Figura 48: IRP en pacientes y controles. ....	107
Figura 49: IRP en obstrucción funcional y estructural y funcional. ....	114

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Indicaciones de la manometría esofágica. ....	8
Tabla 2: Contraindicaciones de la manometría esofágica ....	9
Tabla 3: Características diferenciales entre ambos sistemas manométricos ....	12
Tabla 4: Beneficios de la MAR frente a la manometría convencional. ....	16
Tabla 5: Efecto de hormonas y supuestos neurotransmisores en el EEI ....	65
Tabla 6: Características demográficas y clínicas de los pacientes con OFUEG ....	97
Tabla 7: Características manométricas de los pacientes (variables cuantitativas) ....	101
Tabla 8: Características manométricas de los pacientes (variables categóricas). ....	101
Tabla 9: Comparación de las características manométricas numéricas de ambos grupos (pacientes / control ) : media (desviación estándar) ....	108
Tabla 10: Comparación de las características manométricas categóricas de ambos grupos (pacientes/control): n(%) ....	108
Tabla 11: Comparación de las características impedanciométricas de ambos grupos (pacientes/control) ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 12: Características etiológicas de la Obstrucción en el grupo de pacientes ....	110
Tabla 13: Opciones terapéuticas elegidas por los pacientes y respuesta al tto según la opción elegida. ....	111
Tabla 14: Comparación entre el tipo de Obstrucción (estructural/funcional) y las características clínicas ....	113
Tabla 15: Comparación entre el tipo de Obstrucción (estructural/funcional) y las características manométricas cuantitativas ....	115
Tabla 16: Comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características manométricas categóricas ....	115
Tabla 17: Comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características impedanciométricas ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 18: Comparación entre el tipo de obstrucción (estructural/funcional) y las características pHmétricas ....	116
Tabla 19: Comparación entre el tipo de obstrucción (orgánica/funcional) y la opción terapéutica elegida frente a la OFUEG. ....	117
Tabla 20: Comparación entre los síntomas principales y los parámetros manométricos, impedanciométricos y pHmétricos ....	118

Tabla 21: Comparación entre los síntomas secundarios y los parámetros manométricos, impedanciométricos y pHmétricos (p) .....	120
Tabla 22: Relación entre la desaparición espontánea de la sintomatología y el síntoma principal en 31 pacientes seguidos (p=0.016) .....	122